

2 Grandes Découvertes FRANÇAISES

1901 - Découverte de l'ANAPHYLAXIE
par Charles RICHET et Paul PORTIER

1937. - Découverte des ANTIHISTAMINIQUES
DE SYNTHÈSE


NÉO-ANTERGAN

(2786 R P)

PHÉNERGAN

(3277 R P)

MULTERGAN

(3554 R P)

**THERAPEUTIQUE ÉLECTIVE
DES AFFECTIONS
ANAPHYLACTIQUES ou ALLERGIQUES**

SOCIÉTÉ PARISIENNE
RHONE



D'EXPANSION CHIMIQUE
POULENC

INFORMATION MÉDICALE 28 Cours Albert 1^{er} - PARIS 8^e BAL 10 70
BOÎTE POSTALE 490 08

A chaque dermatose
un
LACCODERME

Eczéma

LACCODERME

NON RÉACTOGÈNE

LABORATOIRES BRISSON
157 RUE CHAMPIONNET PARIS 18

Vernis semi-gras
SOLUBLE
A L'EAU

LA DESENSIBILISATION SPECIFIQUE

est la clef du succès
dans le traitement des **ALLERGIES**

Le plus grand espoir d'un soulagement durable pour le patient allergique sans le recours à des palliatifs réside dans la désensibilisation spécifique. Autrefois bien des échecs ont été causés par l'identification inexacte ou incomplète des allergènes responsables de l'affection.

L'utilisation des solutions pour tests cutanés Bencard pour confirmer les résultats de l'étude de l'anamnèse permet actuellement d'apporter à 75 % ou plus de malades désensibilisés un soulagement considérable.



Une série de près de 1000 extraits d'allergènes est disponible pour les tests cutanés et la préparation d'injections de désensibilisation spécifique selon les besoins individuels de chaque patient.

DIVISION "ALLERGIE" DE BENCARD

Le service inégalé que C. L. Bencard Ltd assure aux médecins, hôpitaux et cliniques pratiquant les méthodes de test cutané et de désensibilisation spécifique dans le traitement des allergies se trouve décrit en détail dans *The Bencard Manual of Allergy*.

C'est un ouvrage attrayant, précis et instructif formant un volume relié de 90 pages. Il constitue pour tout médecin un précieux ouvrage de référence pratique.

Tout médecin en reçoit sur demande un exemplaire à titre gracieux.

C. L. BENCARD LTD, PARK ROYAL LONDRES N W 10

'B. W. & Co.' **ANTI-HISTAMINES**

**for prolonged
action . . .**

'PERAZIL'®

B and Chlor cyclizine Hydrochloride
Tablets of 50 mg

'ACTIDIL'®

Brand T promethazine Hydrochloride
Tablets of 25 mg

**. . . for rapid
effect**

**readily
acceptable to
children . . .**

**'ACTIDIL'®
SYRUP**



BURROUGHS WELLCOME & CO.

ASSOCIATED HOUSES

AUCKLAND BOMBAY BUENOS AIRES CAPE TOWN DUBLIN
KARACHI MONTREAL NEW YORK SYDNEY LONDON

*Chlorcyclizine available under the name Histamin

dyspnées

AMPLIPHYLLINE

Suppositoires Adultes Boîtes de 12 - P.C.I. 3
Suppositoires Enfants Boîtes de 6 - P.C.I. 1

**AMPLIPHYLLINE
AU BUTOBARBITAL**

Suppositoires Adultes Boîtes de 12 - P.C.I. 4



LA THÉOPHYLLINE MAJEURE

Remboursé S.S. Admis à l'A.M.G.

Laboratoires DAUSSE
4 rue Aubriot PARIS 4



LE MONT-DORE

7.117-4121-1

PROVIDENCE DES *Asthmatiques*

Affections spasmodiques
et congestives de
l'APPAREIL RESPIRATOIRE
(NEZ GORGE BRONCHES POUMONS)

ASTHME

et ses equivalents

ALLERGIE RESPIRATOIRE
Sclérose et Emphyseme



Alterations
des Voies Respiratoires
par poussières industrielles
ou par vapeurs caustiques

Brochures

63, Boulevard Malesherbes, PARIS-8

Les fractions essentielles des extraits végétaux
renforcent et restaurent l'immunité
naturelle des défenses

de TETRAVIT de CARACTÈRES d'ALLERGIE
d'IMMUNISATION

et constitue d'abord une

THÉRAPIE DE FOND

DÉPURATIVE

Chauvin

ALL

TETRAVIT B.

S'oppose comme telle
grâce à sa formule renouvelée et équilibrée aux effets
nocifs du facteur "G" à celle des principales vitamines
du complexe "B"

est active particulièrement contre toutes

FACTEUR DEFENSIF DE L'ORGANISME
STIMULANT DES FONCTIONS
D'ELIMINATION
REGULATEUR DES OXYDATIONS
INTRACELLULAIRES
MODIFICATEUR DU TERRAIN

1 ampoule dans 1 verre d'eau entre les 2 principaux repas.

1 boîte 1 ampoule par jour dans 1/2 verre d'eau le matin à jeun.

100 ml 2 ampoules ampoules - 1000 ml 20 - 1000 ml 20

Chauvin



CHAUVIN-BLACHE

AUSIMAS

ARDECHE

M MURRAY PESHAIN M D

Clin Professor of Medicine (Allergy)

Clin Professor of Pediatrics (Allergy)

Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University

New York N Y U S A

EGON BRUN M D

Head of the Allergy Clinic

Department of the University Clinic,

Rigshospitalet

Copenhagen Denmark

CH W LOEFFLER

Professor Fm Direktor der Medizinischen Klinik

Kantonspital

Zurich Schweiz

Symposium II

BRAM ROSE M D

Assoc Professor of Medicine McGill University

Associate Phys Royal Victoria Hospital

Montreal Que Canada

WILLIAM H SHERMAN M D

Assoc. Clin Professor of Medicine Columbia University

Attend Physician and Chief Allergist Presbyterian Hospital

New York N Y U S A

ELVIN A KABAT PH D

Professor of Microbiology

Columbia University College of Physicians and Surgeons

New York N Y U S A

ALEC SEHON PH D

Asst. Professor of Chemistry

McGill University Medical School

Montreal Que., Canada

P GRABAR,

Chef de Service à l'Institut Pasteur

Paris France

MERRILL W CHASE, PH D

Assoc. Professor Rockefeller Institute for Medical Research

New York N Y U S A

FRANK J DIXON M D

Professor and Chairman, Department of Pathology

University of Pitt. burgh School of Medicine

Pittsburgh Penna U S A

Une fraction importante des états pathologiques
rencontrés en médecine qu'on enna
ressort à eux-mêmes

de TERRAIN de CARENCE d'ALLERGIE
d'INTOXICATION

il commande d'abord une
THERAPEUTIQUE DE FOND

DÉPURATIF

Chauvin

AU

TETRAVIT B

S'impose comme telle
grâce à sa formule rationnelle et équilibrée associant les
propriétés du facteur S à celle des principales vitamines
du complexe B

S agit particulièrement dans le cas comme

FACTEUR DEFENSIF DE L'ORGANISME
STIMULANT DES FONCTIONS
D'ELIMINATION
REGULATEUR DES OXYDATIONS
INTRA CELLULAIRES
MODIFICATEUR DU TERRAIN

1 p. de 120 12 vers d'au avant les 2 p. par jour
à la 1 1 emp. la p. jour d 12 vers d'au la nuit à jeun

1000 DE 1 AMPOLLES BUVABLES — 1000 SEC. SEC. — 1000 DE 100

Styl



CHAUVIN-BLACHE

AUBENAS

ARDECHE



**L'ANTI HISTAMINIQUE D'ACTION RAPIDE, 10 MINUTES
EFFICACE PENDANT 10 HEURES**

ACTIDILON

**EN
PÉDIATRIE
SIROP**
à partir de 60 cm

INDICATIONS

Toutes affections allergiques nécessitant une action antihistaminique puissante et rapide

PRÉSENTATION

Comprimés dosés à 25 mg d'Actidilon
Elus de 20 Rembourse 55 P Classe 3

POSOLOGIE MOYENNE

Adultes 2 à 4 comprimés par 24 h
Enfants au-dessous de 1 an 1/4 de comprimé par 24 h. de 1 à 5 ans 1/2 à 3/4 de comprimé par 24 h. de 5 à 12 ans 1 comprimé par 24 h. à 12 ans et plus 1 à 1,5 comprimé par 24 h



**Laboratoires DIAMANT - 63, Boulevard Haussmann - PARIS 8^e
Société des Antibiotiques de France**

III^{me} CONGRES INTERNATIONAL D'ALLERGOLOGIE

PARIS, 19-26 octobre 1958

Rapports présentes au
III^{es} CONGRES INTERNATIONAL D'ALLERGOLOGIE

Proceedings presented at the
IIIrd INTERNATIONAL CONGRESS OF ALLERGOLOGY

Kongressberichte vom
III^{ten} INTERNATIONALEN KONGRESS FÜR ALLERGOLOGIE

Ponencias presentadas al
III^o CONGRESO INTERNACIONAL DE ALERGOLOGIA

| | | |
|-------------------|---|-----------------------------|
| Édités par | } | B N Halpern et A Holtzer |
| Edited by | | |
| Herausgegeben von | | |
| Editado por | | |

Paris 1958

ÉDITIONS MÉDICALES FLAMMARION

Tous droits de reproduction de traduction et d'adaptation
réservés pour tous pays © 1958 by Ernest Filmation
Printed in France

NOMS ET TITRES UNIVERSITAIRES DES RAPPORTEURS

Symposium I

L PASTEUR VALLFRY RADOT

Professeur de la Clinique Médicale Propédeutique
Hôpital Broussais
Université de Paris
Paris France

C JIMENEZ DIAZ

Profesor de Clinica Medica
Universidad de Madrid
Madrid Espana

P H ROSSIER

Professeur Directeur de la Clinique Médicale
Université de Zurich
Zürich Suisse

R TIFFENEAU

Chef de Travaux de Pharmacologie
Faculté de Médecine de Paris
Paris France

J LENÈGRE

Professeur de Pathologie Expérimentale
Hôpital Boucicaud
Université de Paris
Paris France

J LEQUIME

Professeur de Pathologie Interne et de Cardiologie
Hôpital Saint Pierre
Université de Bruxelles
Bruxelles Belgique

HARRY L. ALEXANDER M D

Professor Emeritus Clinical Medicine
Washington University Medical School
Saint Louis Missouri U S A

DAVID A WILLIAMS

Medical Director Asthma and Allergy Research Unit
Welsh National School of Medicine
Cardiff Great Britain

M MURRAY PESHKIN M D,

Clin Professor of Medicine (Allergy)

Clin Professor of Pediatrics (Allergy)

Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University

New York N Y U S A

EGON BRUN M D

Head of the Allergy Clinic

Department of the University Clinic

Rigshospitalet

Copenhagen Denmark

CH W LOEFFLER

Professor Fm | Direktor der Medizinischen Klinik

Kantonspital

Zurich Schweiz

Symposium II

BRAY ROSE M D

Assoc Professor of Medicine McGill University

Associate Phys Royal Victoria Hospital

Montreal Que Canada

WILLIAM B SHERMAN M D

Assoc Clin Professor of Medicine Columbia University

Attend Physician and Chief Allergist Presbyterian Hospital

New York N Y U S A

ELVIN A KABAT PH D

Professor of Microbiology

Columbia University College of Physicians and Surgeons

New York N Y U S A

ALEC SEIGON PH D

Asst Professor of Chemistry

McGill University Medical School

Montreal Que Canada

P GRABAR

Chef de Service à l'Institut Pasteur

Paris France

MERRILL W CHASE PH D

Assoc Professor Rockefeller Institute for Medical Research

New York N Y U S A

FRANK J DIXON M D

Professor and Chairman Department of Pathology

University of Pittsburgh School of Medicine

Pittsburgh Penna U S A

Symposium III

UMBERTO SERAFINI

Professore Aiuto del Istituto di Patologia Medica
Università di Firenze
Firenze Italia

PETER H FORSHAM M D

Assoc Professor of Medicine and Pediatrics
Director Metabolic Unit
University of California Medical Center
San Francisco California U S A

MAX SAMTER M D

Assoc Professor of Medicine Chief of Allergy Clinics
University of Illinois College of Medicine
Chicago Illinois U S A

E A BROWN M D

Asst Professor of Pediatrics Tufts Medical School
Physician in Chief Allergy Clinic Boston Dispens and New England
Medical Center
Boston Massachusetts U S A

GEORGES BICKEL

Professeur de la Clinique Médicale
Hôpital Cantonal
Université de Genève
Genève Suisse

SAMUEL M FEINBERG M D

President International Association of Allergology
Professor of Medicine (Director Allergy Research Laboratory)
Chief of Allergy
Northwestern University Medical School
Chicago Illinois U S A

HOWARD OSGOOD M D

Chief of Allergy Clinic Ret
Buffalo General Hospital
Buffalo NY U S A

SAMUEL BUKANTZ M D

Medical and Research Director
Jewish National Home for Asthmatic Children
Denver Colorado U S A

HYMAN MILLER M D

Assoc Clin. Professor of Medicine Univ rsity of California Medical School
Senior Consult Allergist Wadsworth General Hospital and Vet Adm
Los Angeles Calif U S A

Symposium IV

SIR HENRY H DALE

OM GRE FRCP FRS

London England

H O SCHILD M D

Head of the Pharmacological Laboratory

University College London

London England

W C BROCKLEHURST PH D

National Institute for Medical Research

London England

RICHARD W SCHAYER PH D

Merck Institute for Therapeutic Research

Rahway New Jersey U S A

BERNARD N HALPERN

Directeur de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique

Directeur du Centre de Recherches Allergiques de l'Association Claude

Bernard

Hopital Broussai

Paris France

W D M PATON M D

Professor of Pharmacology

Royal College of Surgeons of England

London England

J L PARROT

Professeur a la Faculté de Médecine de Paris

Laboratoire de Physiopathologie Neuro-humorale de l'École des Hautes
Études

Hopital Boucicaud

Paris France

R L MAYER M D

Director Microbiological Research

Ciba Pharmaceuticals Inc.

Summit New Jersey U S A

Symposium V

MAX SAMETZ (voir Symposium III)

J DAUSET

Chef de Service au Centre National de Transfusion Sanguine

Paris France

WILLIAM J HARRINGTON M D

Asst Professor Dept of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
Saint Louis Missouri U S A

ROBERT A GOOD M D

Professor of Pediatrics
University of Minnesota Medical School
Minneapolis Minn U S A

M SELIGMAN

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris
Attaché de Recherches au Centre National de la Recherche Scientifique
Paris France

K O VORLAENDER

Dozent für Innere Medizin
Oberarzt der Klinik (Medizinische Universitäts Klinik)
Bonn Deutschland

LEO H CRIEP M D

Assoc Professor of Medicine University of Pittsburgh School of Medicine
Chief Allergy Clinic Univ of Pittsburgh School of Medicine and Montefiore
Hospital
Pittsburgh Penna U S A

P MIESCHER

Privat Dozent Chef de Clinique Policlinique Médicale Universitaire
Université de Bale
Bale Suisse

GUY VOISIN

Directeur Adjoint du Centre d'Immuno Pathologie de l'Association
Claude Bernard
Hôpital Saint Antoine
Paris France

RAOUL KOURILSKY

Professeur de Clinique Médicale
Directeur du Centre d'Immuno Pathologie de l'Association Claude Ber
nard
Hopital Saint Antoine
Paris France

Symposium VI**MARION H SULZBERGER M D**

Professor and Chairman Dept of Dermatology and Syphilology
New York University Bellevue Medical Center
New York N Y U S A

A MARCHIONINI

Professor und Direktor der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
Universität München
München Deutschland

W JADASSOHN

Professeur Directeur de la Clinique Universitaire de Dermatologie
Hôpital Cantonal
Université de Genève
Genève Suisse

R L MAYER (voir Symposium IV)

F E RABELLO

Professor Catedrático de Clinica Dermatologica e Sifilografica
Universidade do Brasil
Rio de Janeiro Brasil

ÅKE NILZEN M D

Professor in Dermatologic Allergy
Stockholm Sweden

POUL NEXMAND M D

Head of the Department of Dermatology
Rigshospitalet
Copenhagen Denmark

J M QUINTERO FOSAS M D

Professor Head of the Allergy Department
University of Havana
Havana Cuba

U W SCHNYDER

Oberarzt Dermatologische Universitäts Klinik
Kantonsspital
Zürich Schweiz

EDWIN SIDI

Chef de Service de Dermato Allergie
Fondation Ophtalmologique A de Rothschild
Paris France

Symposium VII

O ANDRUP M D

Lecturer in Allergy
Rigshospitalet
University of Oslo
Oslo Norway

C ARLESMAN M D

Asst Clinical Professor of Medicine (Associate Bacteriology and Immunology) University of Buffalo School of Medicine
Chief of Allergy Buffalo General Hospital
Buffalo N Y U S A

C BENAIM PINTO M D

Caracas Venezuela

Z BERNATH M D

Santiago Chile

GEORGES BICHEL (*voir Symposium III*)

P BLAVOUTIER

Assistant Clinique Médicale Propédeutique
Hôpital Broussais
Université de Paris
Paris France

E BRUN (*voir Symposium I*)

HELGE COLLDALH M D

Professor Physician in Chief St Gorans Hospital Clinic II
Stockholm Sweden

J CORTES

Jefe del Servicio del Hospital Infantil
Mexico D F Mexico

M DAMAS MORA

Medico Chefe dos Serviços de Alergia da Junta de Provincia da Estramadura
Antigo Professor Auxiliar de Patologia Exotica e Clinica do Instituto de Medicina Tropical
Lisboa Portugal

J DUCHAINE

Clinique Antoine Depage
Bruxelles Belgique

Z ERIKSSON LIHR M D

Docent in Allergology Chief Physician Hospital for Allergic Diseases
Helsingfors Finland

M J GUTMANN M D

Consultant in Allergy Rothschild Hadassah University Hospital
Jerusalem Israel

KARL HANSEN

Prof Dr Med
Professor der Universität Hamburg
Direktor der städtischen Krankenanstalten
Lübeck Deutschland

SEIICHI KITAMURA M D

Professor of Dermatology and Urology
Nagasaki University
Nagasaki Japan

J MORETTI

Jefe de los Servicios de Enfermedades Alérgicas
Hosp Pereira Rossel
Montevideo Uruguay

A OLIVEIRA LIMA M D

Head of the Allergy Section Department of Internal Medicine
National School of Medicine
Rio de Janeiro Brasil

C T PIPER M D

Ass Physician and Allergist
Royal Adelaide Hospital
Adelaide South Australia

G RUIZ MORENO

Professor de Higiene de la Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires Argentina

U SERAFINI (voir Symposium III)

V SPOJITICH

Professeur de Médecine
Ancien Doyen de la Faculté de Médecine de Beograd
Beograd Yougoslavie

C H A WALTON M D

Assist Professor of Medicine University of Manitoba
Assist Physician in charge of the Department of Allergy
Children's Hospital University of Winnipeg
Winnipeg Manitoba Canada

W J QUARLES VAN UFFORD M D

Staff Member of Diaconessenhuis
Utrecht Netherlands

D A WILLIAMS (voir Symposium I)

Le III^e Congrès International d'Allergologie qui se tient à Paris sous le patronage de l'Association Internationale d'Allergologie et sous la présidence du Professeur FEINBERG réunit la représentation de trente neuf nations

Les *Symposia* traitent de sujets qui dans l'état actuel de l'Allergologie avaient besoin d'être éclairés

1^o *Asthme et Emphysème* envisagés sous des aspects divers en particulier ceux de la pathogénie et de la physiopathologie le syndrome *Asthme* et le syndrome *Emphysème* devant être mieux discriminés qu'ils ne le sont actuellement

2^o *Les propriétés physico chimiques des anticorps allergiques*

3^o *Les acquisitions récentes sur l'étiologie et le traitement des affections allergiques*

4^o *Les aspects biochimiques de l'hypersensibilité*

5^o *L'auto et l'iso-sensibilisation*

6^o *L'eczéma diathésique*

7^o *Le retentissement social de l'Allergologie dans les différents pays*

On ne saurait assez se féliciter que le professeur FEINBERG Président du Comité Exécutif de l'Association Internationale d'Allergologie soit à la tête de cette importante manifestation internationale. Il était tout désigné par ses travaux sa notoriété mondiale ses relations avec les Allergologistes des divers pays.

Le Dr HALPERN Président du Comité d'Organisation et Mme le Dr A. HOLTZER Secrétaire du Comité ont eu la lourde tâche de coordonner les rapports et les communications et de régler tous les détails de ce Congrès. Qu'ils en soient particulièrement remerciés.

PASTEUR VALLERY RADOT

t
L
L
log
m
L
be
inter
m su
pator
a sub
person

FOREWORD

by

SAMUEL M FEINBERG M D

Président International Association of Allergology

Nov 10 1955 — Oct 26 1958

It is not absolutely necessary that you read my remarks here. But I sincerely believe that if you will spend the few minutes required to do so you will have a clearer perception of the overall nature and contents of the Proceedings as well as the setting of the Congress which it reports and the organization responsible for it.

The Proceedings constitutes a report of the major presentations at the Third International Congress of Allergology. The Congress is the official meeting of the International Association of Allergology and is sponsored by it with the collaboration of the Allergy Association of France. Since the I A A and the Congress are synonymous in major aspects and since I have had the dual function of President of the I A A and Chairman of

improve this exchange of knowledge between Congresses. The I A A is an association of national societies rather than individuals. Each national society which is a component member of the I A A is represented by one delegate whether it has a membership of 10 or 1000. The House of Delegates aided by an Executive Committee is the governing body of the I A A.

The Scientific Program of the Third International Congress of Allergology is composed of 3 parts: short free papers, small luncheon conferences, symposia. Only the Symposia have been published in the Proceedings.

To better understand the published papers in the Proceedings it should be realized that large international congresses covering a large field of interests do not attempt to present definite and narrow research reports in such symposia. Rather it has been found more fruitful for the participants to present a review or a bringing up to date of a broad phase of a subject. With a variety of subjects presented it is rare indeed that the person in the audience will have covered in his reading all that the partici-

pator will present. Of course new data never yet published may also be included in the presentation.

In preparing the Program of the Symposia certain principles have been kept in mind. An attempt has been made to balance the clinical and practical with the basic and experimental. Both in the clinical and the basic presentations a sincere effort was made to have something of value for almost all variations of interest in the field. In addition to material of substance for the allergist one will find here areas of appeal to the internist, pediatrician, dermatologist, surgeon, physiologist, immunologist, biochemist, public health workers and others. The subjects covered include asthma and emphysema, biochemical aspects of allergy, various developments along clinical lines, atopic dermatitis, antibodies, auto and iso immune reactions, and economic and social aspects. They contain such divergent topics as the mechanism of emphysema, the immunology of homotransplantation, customs in practice of allergy in many parts of the world, the relation of hypersensitivity to collagen diseases, metabolic factors in atopic dermatitis, methods and results of pulmonary function techniques, the role of histamine and histamine liberators, a study of causes of death in asthma, insect dusts as common causes of allergy, the role of immunology in common blood disorders, advances in our knowledge of antibodies, and many other subjects. The Proceedings constitutes a valuable up to date cross section of allergy progress throughout the world.

Virtually without exception the panelists presenting this program (and Proceedings) are outstanding authorities in their particular subjects. Those who know well any particular field may find it strange that many many international authorities (some of greater repute than some of the present participants) are not represented here. This is not because of ignorance on the part of the Program Committee. Rather it has been due to a number of circumstances such as illness of the invited guest, a conflict of other engagements, accessibility of the desired guest, limitations in overall financial resources to pay expenses, and above all the limitations of time for the Program. For example, the entire Congress and the Proceedings could have confined themselves to Auto Immune Reactions. This would have enabled the Committee to place virtually all authorities on the Program. However, such a Congress would have an entirely different significance and appeal and would be composed of a rather specialized attendance.

You may wonder about the wisdom of publishing the Proceedings *before* the Congress. It is admitted that if the Proceedings were published *after* the Congress the presentations might be slightly more up to date (at the time they are presented) and if recorded as spoken (and edited by the speakers) would be more spontaneous. On the other hand they would be less accurate. Furthermore, what is most important is that the Proceedings would probably be published about two years later or never. Such has been my experience with authors and speakers. Once they have spoken it is humanly understandable that they feel reluctant (after the show is over) to prepare or edit a manuscript for the Editor. A Proceedings published after the Congress would be at least 2 years behind in developments.

In connection with the preparation of the Program (which is the material

in the Proceedings) and other affairs of the I A A this writer has spent much time over a period of 3 years (the duration of his office). Much of that time was spent on the Program. In the performance of these and other duties for the I A A I have been fortunate in having an outstanding

The Program Committee members
 Bernard N Halpern Dr Jose Quintero
 David Williams have been most helpful

and energetic with their counsel and active participation. Financial contributions (see list) have enabled us to invite a number of authorities from long distances. The Symposium participants have been most cooperative in their willingness to abide by every necessary change (such as reduction of time allotted for presentation). The Symposia Chairmen have done much to complete their Symposia. The Delegates and members of the Executive Committee have not only helped with their counsel but have given me wonderful cooperation in promptness of response on many matters particularly on voting. The various committees have been cooperative in all respects. Of these special thanks are due to the Committee on Constitution and Nominating Committee and the Chairman of these Dr Howard Osgood. Through his indefatigable efforts a number of changes in the Constitution designed to improve the efficiency of the I A A have been offered to the Delegates.

If the administration has been successful and the Congress Program and Proceedings have contributed to international understanding and knowledge the major thanks are due to two loyal friends who have devoted their time energies and have made personal sacrifices for this goal. Dr Jose Quintero Fossas was to my mind the ideal Secretary General. No amount of detail was too much for him no diplomatic obstacle was too big to hurdle. Much of the systematic operation of the I A A is due to his efforts and sagacity. His friendship and loyalty will always be cherished by me.

I hope it will not embarrass him if I pay public tribute to my very dear friend Dr Bernard N Halpern. As President elect he was kept busy by me with a round of correspondence involving himself and the Secretary General. I sought his advice on all matters. The President's administration was essentially a triumvirate. As a member of the Program Committee he gave valuable suggestions and spent much effort. As Chairman of the Organizing Committee of the Congress he had virtually a full time back breaking job. And when it came to editing the Proceedings naturally it fell to the lot of Bernard Halpern. It is truly his energy enthusiasm knowledge of various fields acquaintance with authorities diplomacy and persistence which have given vitality to the I A A and a successful Congress and Proceedings. To my loyal and staunch friend go my admiration and respect and best wishes for sustained energy and good health to head an even more successful administration. Under his leadership the I A A (and the next Congress) should augment its contribution to the field it represents.

SYMPOSIUM I

Asthme et Emphysème
Asthma and Emphysema
Asthma und Emphysem
Asma y Enfisema

INTRODUCTION AU SYMPOSIUM « ASTHME ET EMPHYSEME » DISCRIMINATION NÉCESSAIRE ENTRE LES DEUX SYNDROMES

par

PASTEUR VALLÉRY RADOT

(Clinique médicale propédeutique de l'Hôpital Broussais
Faculté de Médecine Paris)

Lorsqu'on parcourt la littérature médicale ayant trait à l'asthme on est frappé de constater trois faits

1° Les auteurs appellent souvent *asthme* des crises dyspnéiques qui n'ont aucun rapport avec ce qu'on doit nommer *asthme* ainsi en est-il pour « l'asthme cardiaque »

2° *Asthme pur* et *emphyseme primitif pur* sont souvent confondus on appelle à tort *asthmes* des syndromes qui relèvent de l'*emphyseme*

3° *Asthme intriqué* et *emphyseme associé* la plupart du temps ne sont pas discriminés aussi range-t-on souvent sous la dénomination d'*asthme intriqué* ce qui rentre dans le cadre de l'*emphyseme associé*

Il importe d'établir ces distinctions et de n'appeler *asthme* que ce qui relève de ce syndrome sans quoi les observations cliniques les statistiques et les épreuves fonctionnelles rapportées n'ont aucune valeur

Dans cette Introduction au Symposium sur « asthme et emphyseme » nous essayerons d'établir la discrimination nécessaire entre les deux syndromes distinction trop souvent oubliée par les auteurs contemporains

•••

ASTHME PUR ET EMPHYSEME PRIMITIF PUR

Tout d'abord il faut définir l'*asthme pur*

Asthme pur

On ne doit appeler *asthme* qu'un syndrome ayant les caractères suivants : accès de dyspnée paroxystique revenant à intervalles plus ou moins rappro-

chés et ne laissant dans les périodes intermédiaires aucune trace. Pendant l'accès le thorax se bloque en inspiration. Le sujet s'efforce avec difficulté d'expirer l'air. A l'auscultation on constate une inversion du rythme respiratoire. L'inspiration est courte en même temps que humée. L'expiration est prolongée. La radioscopie révèle un emphysème accentué.

Bientôt l'hypersécrétion bronchique se traduit par des ronchus et des sibilances. On entend ces râles bruyants à distance. Le malade est cyanosé par suite de l'augmentation du taux du CO_2 alvéolaire.

Puis apparaissent des crachats épais et filants translucides. Au microscope on y trouve de nombreux éosinophiles.

Après cette expectoration l'asthmatique commence à se sentir libéré. Petit à petit la crise cède et tout revient à la normale.

La crise d'asthme est de causes variées, presque toujours d'origine externe, parfois d'origine interne. Un processus allergique dans la majorité des cas la conditionne.

La dyspnée de la crise d'asthme est due à une diminution du calibre de la lumière bronchique. Ce bronchospasme est bien visible à la bronchoscopie comme l'ont montré encore récemment les observations endoscopiques de Dubois de Montreynaud. Lorsqu'il s'agit d'un asthme allergique, au spasme des bronches s'ajoute un œdème considérable de la muqueuse bronchique (Pasteur Vallery Radot, Halpern, Dubois de Montreynaud).

Des phénomènes sécrétoires s'associent au bronchospasme (et à l'œdème quand il existe).

Ces différents obstacles sur les conduits aériens conditionnent l'emphysème aigu.

La crise d'asthme terminée, le sujet peut rester des jours, des semaines, voire des mois et plus sans avoir une nouvelle crise. Ainsi en est-il par exemple dans l'asthme d'origine équine. Si l'asthmatique sensibilisé n'est plus en contact avec des chevaux, il ne fait pas de crise, mais approche et il de nouveau un cheval, presque immédiatement une crise réapparaît.

Dans l'intervalle des crises, le sujet ne présente aucun trouble respiratoire. L'auscultation ne révèle aucun râle, la radioscopie du thorax est normale. L'effort même ne réveille aucune dyspnée. L'exploration fonctionnelle de la ventilation pulmonaire ne décèle aucune anomalie. Le diagnostic de l'asthme dans ces périodes intermédiaires ne peut se faire que par l'anamnèse.

Si les crises au lieu d'être espacées se renouvellent fréquemment, on pourra observer entre elles une « amorce » d'emphysème (dont nous verrons l'explication plus loin) se traduisant par une insuffisance respiratoire que décèle seul un *fond dyspnéique latent*, révélé par la mesure du *débit expiratoire moyen* défini par le rapport entre la quantité d'air expiré et la durée de l'expiration, lorsque on demande au sujet de faire une expiration forcée (Jean Hamburger).

Emphysème primitif pur

L'asthme pur, ainsi caractérisé, ne saurait être confondu avec l'emphysème primitif pur, apparaissant chez un sujet sans passé pulmonaire.

Cette affection survient d'ordinaire chez un homme après la cinquantaine. Il s'agit d'une lésion primitive caractérisée par une atteinte dégénérative du système élastique pulmonaire : les alvéoles ont perdu leur élasticité et ou leur distension après l'inspiration le tissu pulmonaire ne revient plus sur lui-même.

Le sujet qui en est atteint se plaint *au début* d'une dyspnée n'apparaissant qu'à l'effort. On le prend souvent d'emblée pour un cardiaque mais on constate que l'auscultation du cœur est normale, la T.A. est normale, la radioscopie du cœur et l'électrocardiogramme ne révèlent aucune anomalie.

À ce stade l'examen clinique du poumon et la radioscopie pulmonaire peuvent ne pas renseigner. Seules les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent être révélatrices.

Diagnostic entre asthme et emphyseme au début

Le diagnostic entre *asthme* et *emphyseme* est facile et cependant bien souvent on confond l'un et l'autre dans les publications.

Les accès de dyspnée paroxystique qui parfois se produisent à l'effort peuvent rendre le diagnostic difficile entre *asthme vrai* et *accès de dyspnée paroxystique chez un emphysemateux*. Mais trois symptômes cliniques sont en faveur de l'emphyseme :

- 1° l'absence d'expectoration
- 2° l'apparition des accès uniquement à l'effort
- 3° la très courte durée des accès.

Dans les cas douteux on s'appuiera sur la recherche de l'*éosinophilie sanguine* : elle existe dans 75 p. 100 des cas d'asthme comme nous l'avons montré avec P. Blamoutier et François Claude mais il faut éliminer les autres causes d'éosinophilie, en particulier les parasitoses.

Récemment R. Tiffeneau a proposé la *recherche de la mesure de l'excitabilité acétylcholinique du poumon*. D'après R. Tiffeneau chez tous les asthmatiques existe une sensibilité exagérée du poumon vis à vis de divers agents excitants acétylcholine en particulier. On recherche le *seuil d'excitabilité acétylcholinique du poumon* lequel s'exprime par la plus petite dose d'acétylcholine (administrée par la voie aérienne sous forme d'aérosols) dite *dose liminaire* capable de produire un effet ventilatoire spirométriquement tangible : diminution du volume ventilatoire maximum (capacité vitale) et du volume expiratoire maximum seconde (capacité pulmonaire utilisable à l'effort).

D'après Tiffeneau le diagnostic différentiel entre l'asthme et l'emphyseme est facilité par les données pneumospirographiques et par la recherche de l'excitabilité acétylcholinique du poumon : les premières précisent l'emphyseme et son degré, la seconde l'asthme.

Évolution de l'emphyseme

L'emphyseme après le stade de début évolue. La dyspnée devient permanente avec exagération prononcée à l'effort. Alors les signes cliniques et radiologiques sont très nets. À l'examen le thorax est distendu, globuleux, l'extension de la cage thoracique est extrêmement diminuée, peut même être presque nulle. À la percussion on constate une hypersonorité qui va parfois jusqu'à faire disparaître la matité cardiaque et la matité hépatique.

à l'auscultation l'inspiration est courte l'expiration lente et prolongée on entend — mais non toujours — des sibilances. A la radioscopie les côtes ont tendance à être horizontales le diaphragme est abaissé les deux champs pulmonaires montrent une hyperclarté le thorax est distendu même en expiration.

Les explorations fonctionnelles mettent en évidence l'emphysème et son degré. Parmi les différentes épreuves proposées il faut avant tout utiliser celles qui révèlent l'augmentation de l'air résiduel et le ralentissement de la vitesse expiratoire (mesurée sur une courbe spirométrique) ces deux signes sont les caractéristiques essentielles de l'emphysème.

A vrai dire l'emphysème à ce stade est de diagnostic facile. Il ne peut être confondu avec l'asthme et c'est pourtant ce qui se constate bien souvent surtout quand l'emphysème est accompagné de crises dyspnéiques.

ASTHME AVEC EMPHYSÈME SECONDAIRE

Un asthmatique dont les crises sont très fréquentes développe très souvent un emphysème. Il n'est plus question ici de l'emphysème aigu qui accompagne la crise d'asthme il s'agit d'un emphysème permanent du probablement aux sténoses bronchiques répétées qui se sont produites au cours des crises d'asthme.

Le malade se présente comme un emphysémateux. C'est seulement à l'interrogatoire qu'on apprend que les crises d'asthme ont précédé de plusieurs mois de plusieurs années l'emphysème. On ne pourra donc confondre cet asthme avec emphysème secondaire et l'emphysème accompagné de crises asthmatiformes. Et cependant que de fois les auteurs confondent ces deux syndromes!

ASTHME INTRICUÉ ET EMPHYSÈME COMPLIQUÉ

Tres souvent on se trouve en présence d'un malade qui présente une dyspnée plus ou moins continue avec crises paroxystiques de type asthmatique. Tout effort lui est pénible parce que cet effort minimise soit il exagère considérablement la dyspnée. A cette dyspnée s'ajoutent une infection bronchique et souvent une sclérose pulmonaire.

L'auscultation révélant des sibilances d'intensité variée associées à des râles sous crépitants aux bases la constatation de crachats mucopurulents (quelquefois très abondants quand existe une dilatation des bronches) souvent accompagnés d'une fièvre légère la radioscopie thoracique montrant des hiles très chargées ou une sclérose fine disséminée dans les deux champs pulmonaires autant de signes qui permettent facilement d'établir le diagnostic syndromique. Mais on hésite entre asthme intriqué ou emphysème compliqué.

Asthme intriqué

L'asthme intriqué est très fréquent. Il s'agit de sujets qui au début de leur affection ont eu un asthme pur puis les crises devenant très rapprochées parfois subintrantes à l'emphysème qui a compliqué l'asthme se sont ajoutées.

des signes de bronchite et à la radioscopie des manifestations de sclérose pulmonaire. D'autres fois il s'agit d'asthme d'origine infectieuse « est une surinfection bronchique qui a provoqué l'asthme puis l'emphyseme enfin la sclérose pulmonaire »

Emphyseme compliqué

L'emphyseme compliqué est beaucoup plus fréquent que l'emphyseme pur. Il s'agit parfois d'un emphyseme primitif auquel se sont associées secondairement bronchites et sclérose pulmonaire. Beaucoup plus souvent il s'agit de bronchite chronique émaillée de poussées bronchitiques particulièrement pendant la période hivernale à ces manifestations bronchitiques s'ajoute de l'emphysème.

À une période avancée de ces emphysemes compliqués l'insuffisance cardiaque n'est pas rare se traduisant avant tout par un gros foie douloureux symptôme qui caractérise le « cœur pulmonaire chronique »

Rist a voulu expliquer l'emphyseme accompagnant les bronchites à répétition par les efforts de toux qui provoquent une distension des régions apicales et parasternales d'où emphyseme localisé. Cet emphyseme amoindrissant la capacité respiratoire totale oblige le sujet à approfondir ses inspirations au moindre effort et à distendre ses bases pulmonaires. L'emphyseme est alors généralisé. Il s'est constitué en deux étapes et il a fallu pour cela des années » (Rist).

Une autre pathogénie beaucoup plus simple peut être envisagée. Le trouble de la ventilation secondaire à la sécrétion et à la tuméfaction bronchique provoque la distension des alvéoles pulmonaires.

Diagnostic entre asthme intriqué et emphyseme compliqué

Devant ces malades présentant ce syndrome *emphyseme + crises d'asthme + infection bronchique* auquel s'associe souvent une *sclérose pulmonaire* la question qui se pose est la suivante : S'agit-il d'un asthme intriqué ou d'un emphyseme compliqué ?

C'est uniquement par l'histoire clinique que le diagnostic pourra être établi. Le malade a-t-il eu au début de son affection des crises d'asthme pur ? Il s'agit d'asthme intriqué. A-t-il eu au début des signes d'emphyseme ou bien des infections bronchiques à répétition qui se sont accompagnées ultérieurement d'emphyseme ? Il s'agit d'emphyseme compliqué.

Malheureusement bien des auteurs ne font pas cette discrimination entre asthme et emphyseme et bien souvent ils appellent *asthme intriqué* des *bronchites compliquées d'emphyseme*.



CONCLUSION

Asthme et emphyseme sont souvent confondus à tort. Il faut discerner l'un et l'autre syndromes par une étude clinique attentive.

RÉSUMÉ

L'auteur montre que bien souvent dans la littérature médicale sont confondus asthme et emphyseme. Une distinction entre les deux syndromes doit être établie. On ne doit appeler *asthme* que ce qui relève de ce syndrome sans quoi les observations cliniques, les statistiques et les épreuves fonctionnelles rapportées n'ont aucune valeur.

L'auteur s'efforce d'établir cette distinction. Après avoir défini l'*asthme pur* et l'*emphyseme pur*, il montre que le diagnostic est facile et cependant les deux syndromes sont parfois confondus parce que des accès de dyspnée paroxystique qui se produisent à l'effort même dans l'emphyseme au début peuvent amener la confusion.

L'*emphyseme évolué* avec ses signes caractéristiques et ses troubles de l'exploration fonctionnelle pulmonaire est de diagnostic facile et cependant il est parfois pris à tort pour de l'*asthme*.

L'*asthme avec emphyseme secondaire* doit être distingué de l'emphyseme primitif, ce qui peut être parfois ardu lorsqu'on ne connaît pas l'histoire de la maladie.

Tres souvent on se trouve en présence d'un malade qui présente une dyspnée plus ou moins continue avec crises paroxystiques de type asthmatique. Tout effort lui est pénible parce que cet effort si minime soit-il exagère considérablement la dyspnée. À cette dyspnée s'ajoutent une infection bronchite et souvent une sclérose pulmonaire. Ici le diagnostic est souvent malaisé entre *asthme intriqué* et *emphyseme compliqué*. C'est par l'histoire clinique que le diagnostic peut être établi. Malheureusement bien des auteurs ne font pas cette discrimination entre *asthme intriqué* et *emphyseme compliqué* et bien des travaux intitulés « asthme intriqué » traitent en réalité de *bronchites compliquées d'emphyseme*.

SUMMARY

The author points out that in medical literature asthma and emphysema are often confused with one another.

A discrimination between the two syndromes should be made.

When referring to *asthma* one should only include what strictly belongs to this syndrome otherwise reported clinical records, statistics and functional tests are valueless.

The author's aim is to emphasize this discrimination. After giving definition of *pure asthma* and *pure emphysema* the author shows that diagnosis is generally easy, however the two syndromes are sometimes confused on account of the paroxysmal character of the dyspnea occurring during effort even in beginning emphysema.

Chronic emphysema with its characteristic symptoms and its disturbances of the pulmonary function is easily diagnosed but is nevertheless sometimes mistaken for asthma.

Asthma with secondary emphysema must be distinguished from primary asthma which may be sometimes difficult unless one knows the history of the disease.

Very often one deals with a patient suffering from more or less continuous dyspnea with paroxysmal outbursts of the asthmatic type. To him all efforts are exhausting, because the slightest effort greatly increases the dyspnea. Very often the dyspnea is associated with a bronchial infection and pulmonary sclerosis.

In such cases it is sometimes difficult to diagnose *intricated asthma* or *complicated emphysema*. Only the clinical history can help in the differentiation of the two syndromes.

Unfortunately many authors do not make this discrimination and many publications concerning *intricated* « *involved asthma* » deal as a matter of fact with « *bronchitis with chronic emphysema* ».

ZUSAMMENFASSUNG

Wie der Autor zeigt werden in der medizinischen Literatur oft die Begriffe Asthma und Emphysem verwechselt. Man soll zwischen den beiden Syndromen unterscheiden. Man darf den Namen *Asthma* nur dem betreffenden Syndrom geben, da sonst die Berichte über klinische Beobachtungen, statistische Daten und Funktionsprüfungen keinerlei Wert besitzen.

Der Autor betont die Notwendigkeit diese Unterscheidung zu treffen. Nach der Definition des *reinen Asthmas* und des *reinen Emphysems* zeigt er, dass die Diagnostik leicht ist und indessen die beiden Syndrome doch bisweilen miteinander verwechselt werden, da Anfälle von paroxysmaler Dyspnoe wie sie bei Anstrengung auch am Beginn eines Emphysems auftreten Verwirrung stiften können.

Das voll *ausgebildete Emphysem* mit seinen charakteristischen Merkmalen und seinen Störungen der Atemfunktionsprüfung wird leicht diagnostiziert und doch wird es bisweilen zu Unrecht als Asthma angesehen.

Das *Asthma mit einem sekundärem Emphysem* muss von einem primären Emphysem unterschieden werden, was manchmal schwierig sein kann, wenn man die Krankheitsanamnese nicht kennt.

Oftmals sieht man einen Patienten, der eine mehr oder weniger kontinuierliche Dyspnoe mit paroxysmalen Krisen vom Asthma Typus zeigt. Jegliche Anstrengung ist für ihn beschwerdlich, da auch die kleinste Anstrengung die Dyspnoe beträchtlich verschlimmert. Dieser Dyspnoe kann sich eine Bronchialinfektion und oft eine Pulmonarsklerose anschließen. Nun ist die Diagnose oftmals schwierig zwischen *Misch Asthma* (*asthme intrique*) und *kompliziertem Emphysem* (*emphysème compliqué*). Mit Hilfe der klinischen Anamnese kann hier die Diagnose gestellt werden. Unglückseligerweise treffen viele Autoren nicht eine Unterscheidung zwischen *Misch Asthma* und *kompliziertem Emphysem* und viele der als Arbeiten über *Misch Asthma* bezeichneten Publikationen handeln in Wirklichkeit von *mit Emphysem komplizierten Bronchitiden*.

RESUMEN

El autor muestra que en la literatura médica asma y enfisema se confunden a menudo. Debe establecerse una distinción entre ambos síndromes. No debe llamarse asma nada más que a lo que tiene las características de este síndrome sin lo cual las observaciones clínicas, las estadísticas y las pruebas funcionales carecen de valor.

El autor se esfuerza en establecer esta distinción. Luego de definir el asma puro y el enfisema puro señala que es bien el diagnóstico fácil ambos síndromes son confundidos a veces y que la causa de esta confusión reside en los accesos de disnea paroxística que se producen durante el esfuerzo en los comienzos del enfisema.

El enfisema evolucionado con sus signos característicos y sus trastornos de la exploración funcional pulmonar es de diagnóstico fácil y sin embargo algunas veces es diagnosticado como asma.

El asma con enfisema secundario debe ser diferenciado del enfisema primitivo lo cual puede ser difícil si no se conoce bien la historia de la enfermedad.

Muy a menudo uno se encuentra en presencia de un enfermo que presenta una disnea mas o menos continua con crisis paroxísticas de tipo asmático. Cualquier esfuerzo le resulta penoso porque por mínimo que sea exagera considerablemente su disnea. A esta disnea se agregan una infección bronquial y a menudo una esclerosis pulmonar. En estos casos el diagnóstico es frecuentemente difícil entre asma intrincado y enfisema complicado y es por la historia clínica que puede ser establecido. Desgraciadamente muchos autores no hacen esta discriminación entre asma intrincado y enfisema complicado y numerosos trabajos sobre « asma intrincado » se refieren en realidad a bronquitis complicadas con enfisema.

BIBLIOGRAPHIE

- CHOUBRAC (P) et ACAR (J) *Notions récentes sur l'exploration en pneumologie* Rev. prat. 1956 6 241
 HALPERN (B N) *Mécanisme physiopathologique de l'accès paroxystique de l'asthme* Acta Allergol. 1954 7 246
 HAMBURGER (Jean) *Le fond dyspnéique latent des asthmatiques* Sem. des Hôp. Paris 1948 74 2557
 PASTEUR VALLERY RADOT BLAMOUTIER (P) CLAUDR (Fr) et GIROUD (P) *Le eosinophilie sanguine dans les états anaphyl.* Presse Méd. 1926 34, 102
 PASTEUR VALLERY RADOT HALPERN (B N) DUBOIS DE MONTREYNAUD (J M) et PÉAN (V) *Les bronches au cours de la crise d'asthme. Etude expériment. bronchoscopique et anatomopathol.* Presse Méd. 1950 58 661
 PILLOT (P) GRAIMPREY (J) et SADOUL (P) *Précisions des méthodes utilisées pour l'étude de la ventilation pulmonaire* Rev. franç. d'études clin. et biol. 1956 1 814
 ROSSIER (P H) *A propos de la physiopathologie de l'asthme* Rapports au 2^e Congrès intern. de l'asthme Le Mont Dore 3-5 juin 1950 p 67
 TIFFENEAU (R) et PINELLI (A) *Les aérosols d'acétylcholine dans l'exploration fonctionnelle des poumons* Poumon 1955 11 385
 TIFFENEAU (R) *Evaluation du degré de l'asthme par une épreuve pharmacodynamique la mesure de l'excitabilité acétylcholinique du poumon* Ann. de méd. 1955 56, 582

FISIOPATOLOGIA DEL ASMA

por

C JIMÉNEZ DÍAZ

(Profesor de Clínica Médica de la Universidad de Madrid
Madrid España)

La secreción del asma de otros tipos de disnea se hizo ante todo por su carácter accesorial (mal cad pulmonum). Esta forma paroxística de presentarse ha continuado siendo considerada una peculiaridad principal frente a procesos orgánicos del aparato respiratorio. Sin embargo poco a poco se ha ido obteniendo la convicción de que un cuadro similar puede implantarse sobre una enfermedad orgánica respiratoria o circulatoria (asma sintomático o reacción asmatoide vers asma primario). Asimismo se ha hecho evidente que no siempre el asma se manifiesta en esa forma recordada accesorial sino que se exhibe a veces con un cuadro clínico de estado disneico prolongado menos violento pero persistente y también con acentuaciones intermitentes pero sin recuperación total en los intervalos en los que la sintomatología no difiere de la que arroja el enfisema pulmonar. Formas puramente enfisematosas sin crisis o con crisis atenuadas del asma fueron descritas por Schwenckebecher, Sargent, nosotros y otros varios AA.

Otro carácter distintivo que ha ido progresivamente subrayándose y cuyo análisis ha permitido grandes progresos en la etiología y tratamiento ha sido la frecuente dependencia de las crisis asmáticas de factores exógenos (estación clima profesión etc.) explicables hoy por la acción sensibilizante de alérgenos especiales que suponen esas circunstanacias. El papel que en la *provocación de las crisis tienen los choques antígeno anticuerpo la alergia* en su sentido estricto aparece seguro en una cierta proporción de casos. Ciertas otras influencias desencadenantes (climáticas físicas psíquicas) no han podido ser explicadas bajo el círculo de los fenómenos alérgicos en el sentido citado del choque antígeno anticuerpo. Tanto estas influencias como las modificaciones radicales en la reacción frente a tales estímulos alérgicos o de otra índole que suceden en virtud de circunstancias eventuales tales como la edad factores endocrinos fiebre embarazo etc. indican que en la anormal dinámica reactiva juegan un papel esencial numerosos factores modificantes.

En la evolución clínica del asma puede advertirse como los caracteres de

la crisis varían se hacen modificaciones en la situación de intervalo y pueden presentarse complicaciones en el aparato respiratorio y circulatorio y en otros órganos lo cual constituye otro de los aspectos más interesantes de la fisiopatología del asma bronquial.

Estos son los ángulos desde los que me propongo tratar la fisiopatología del asma por parecerme los que mayor interés ofrecen a nuestra consideración: a) la dinámica respiratoria en el asma sus caracteres y factores de modificación b) su mecanismo y c) naturaleza de los cambios en el cuadro clínico y complicaciones en el curso ulterior del asma.

I CARACTERES Y FACTORES DE MODIFICACIÓN DE LA MECÁNICA RESPIRATORIA EN EL ASMA

Los aspectos clínicos de los accesos asmáticos son diferentes de unos casos a otros y en cada uno de unos a otros momentos. Hay no obstante algo de común sobre lo que debe recaer nuestra atención para definir en qué consiste en el sentido neumodinámico. Ulteriormente podrán explicarse las diferencias de unos a otros tipos en virtud del predominio eventual de unos sobre otros factores. Este conjunto de fenómenos que caracterizan al asma en sus fases sintomáticas integran lo que hemos llamado la «reacción asmática». Debemos ante todo reconocer que la «reacción asmática» no es privativa del asma bronquial primario: procesos orgánicos del aparato respiratorio desde el enfisema y bronquitis al cáncer bronquial pueden originar fenómenos similares indistinguibles en el sentido de la mecánica respiratoria de la crisis propia del asma primario. En enfermedades circulatorias pueden también darse paroxismos que no son en esencia sino la misma «reacción asmática». Por esto la describimos en sus caracteres peculiares reconociendo que tal reacción puede serlo todo como ocurre en el asma no complicado o puede ser sintomática es decir «inscrita» en una enfermedad orgánica circulatoria o respiratoria de la cual es solamente un fenómeno sintomático. Al clínico corresponde conocer la «reacción asmática» como tal y como base para un tratamiento y en seguida distinguir si es primaria o inscrita y en cada caso cuáles son sus mecanismos de producción.

El estudio de la función respiratoria en la clínica iniciado por Hutchinson al medir la capacidad vital y Waldenburg midiendo la presión espiratoria fué sobre todo aplicado a un análisis de sus modificaciones en las enfermedades por Minkowski y colaboradores Morawitz y Siebeck Stahelin y Schutte, hasta 1912 Rohrer en 1915 hizo una contribución fundamental con la medida de la resistencia de corriente en las vías aéreas y Neergard y Wirz (1927) aplicando la neumotacografía para medir la elasticidad pulmonar. S. v. Leuwen aplicó la roentgenquimografía al análisis de la función respiratoria. Christie inscribió la presión intrapleural como expresión de la presión intratorácica. Jiménez Díaz y Sánchez Cuenca estimaron por primera vez los gases de la sangre arterial venosa y del ventrículo derecho. Anthony Snapping y los grupos de Hurtado Christie y nosotros hicimos (1930-1939) estudios de la dinámica respiratoria ventilación de la sangre en el asma enfisema y fibrosis pulmonares. Cournand y cols. al introducir

en sus estudios sistemáticos el sondaje cardíaco y creando nuevos métodos de estudio de la función cardio-respiratoria inauguraron una nueva época. Las contribuciones fundamentales de Vuilleumier Rossier Tiffenau Otis Rahn y Wyss Lowell Fry Baldwin Fowler Gaensslen los grupos de Segal Comroe Mead Cherniack etc han ido ampliando las posibilidades de exploración y con ello los límites de estudio de la fisiopatología cardio-respiratoria con la ideación de nuevas técnicas de medida utilizando modernos métodos físicos y de integración matemática. Ha contribuido sin duda de modo valioso el estudio del asma experimental en los animales (hallos y Pagel Neely nosotros y Wyss y cols Noelp Eschehager y Noelp) bajo los aspectos físico-histológico y neumodinámico. Asimismo ha sido de gran importancia la provocación experimental de la crisis por inyección aerosol o cámara cerrada en el hombre normal y asmático de drogas provocadoras (ésteres de colina histamina serotonina) o de alérgenos específicos (Cherniack Shreffer y cols).

Los caracteres de mayor resalte en la clínica de la reacción asmática son la insuflación del tórax con elevación de la posición media y la espiración difícil incompleta y con poca fuerza. En los estudios espirográficos de hace 20-30 años estos caracteres pudieron ser fácilmente objetivados (Anthony Hartwich Neergard y Witz Hurtado y cols Hochrein nosotros etc). En la neumotacografía pudo subrayarse la existencia de dos fases en la *espiración* una primera más rápida y una segunda más lenta y débil en la que el flujo llega a 0 aun con una presión intratorácica positiva. El mismo fenómeno ha sido también visto en el asma experimental (v Wyss y cols Noelp y Noelp).

La medida de la presión del choque espiratorio sobre un manómetro metálico a través de una máscara o pieza bucal (Plech) o con un aparato como el manómetro de Hadorn Wyss permite objetivar este trastorno de modo rápido.

La *insuflación* del tórax el otro fenómeno de gran resalte clínico se confirma en el estudio de las fracciones del aire pulmonar así como en el estudio radiológico. Hurtado y cols idearon un método radiológico de estimar el volumen del pulmón por planimetría sobre las placas que nosotros también aplicamos. Hofbauer propuso un sencillo diagrama del pulmón que también da rápidamente idea de la posición del tórax. El estudio de las fracciones permite objetivar cómo la respiración circulatoria se hace dentro de la reserva inspiratoria (aire complementario) y con aumento del volumen pulmonar al final de la espiración corriente (aire de reserva y residual). El volumen total del pulmón se eleva algo o puede ser el mismo (nosotros Baldwin y cols).

Nuestras mediciones fueron anteriormente hechas por el método del O_2 de Christie y posteriormente sumando la reserva funcional y el aire residual medidos en circuito abierto según Richards y Cournand. Hemos utilizado el espirometro de Collins con el ventilógrafo de Reichert. Últimamente nuestros colaboradores han utilizado el método pletismográfico de Du Bois y cols.

La elevación de la *posición media* aunque tenga el inconveniente de la mayor dilución en espacio muerto del aire inspirado ofrece ventajas dinámicas estando la elasticidad disminuida porque permite poner mejor en juego la reacción elástica del pulmón y disminuir la probabilidad del colapso.

espiratorio de los bronquios finos (Baldwin Dayman) la insuflación y el abreviar el tiempo de espiración no haciéndola a fondo defiende al enfermo en las crisis de dicho colapso que aumenta la resistencia al flujo primero y llega a la obstrucción en seguida. De aquí que la frecuencia respiratoria en las crisis tenga un comportamiento distinto. Intervienen en ella varios factores: intensidad de las crisis, grado de obstáculo en las vías aéreas, emotividad, etc. En los niños y en las personas nerviosas, en las primeras crisis predominan los casos con taquipnea. En crisis más fuertes, en el adulto y en el asmático que subconscientemente ha ido aprendiendo a aumentar la eficacia de su respiración, predominan las formas con menor frecuencia respiratoria. Todos los factores de la reacción asmática: descenso de la compliance, rigidez pulmonar, obstáculo al flujo, se acentúan en efecto de modo notable al aumentar la frecuencia respiratoria (Mead y cols, Cherniack, Sherrer y cols).

La capacidad vital (V_C) en los asmáticos, en los intervalos de las crisis, puede normalizarse o si la crisis no ha totalmente remitido o en el asma antiguo aparecer disminuida. En la crisis su disminución es muy evidente aunque difícil de medir con exactitud, pero lo que fundamentalmente padece es la máxima capacidad ventilatoria (MBC) o *Atmgranzwert* (valor límite de respiración) introducida en la exploración por Hermannsen y Knipping. Fiffenau demostrando que la limitación deriva de la dificultad espiratoria ideó la medida del aire espirado en el primer segundo después de una espiración máxima, es decir del % de la V_C espirado en ese tiempo. Este valor ha sido medido con diferentes técnicas (timed V_C %, $T V_C$, índice de flujo, Gaenslen, neumotacografía, Beddell y cols, Proctor y Wyss). Comparando las modificaciones de la V_C , MBC y $T V_C$, V_C se ve que este es uno de los caracteres más importantes de la rasma, de fácil estimación en la clínica. También la rapidez inspiratoria está afectada aunque mucho menos, como puede verse midiendo el % de la $C V$ en el primer segundo, que siendo de 90 en el normal puede disminuir hasta 65 % (v Wyss).

Dos factores, la insuflación y el secuestro (trapping) del aire inspirado contribuyen a la elevación de respiración en espacio muerto. Medido por la fórmula de Bohr en % de aire circulante, nosotros no hallamos en el sujeto normal valores superiores al 30 %. Su elevación en el asma puede ser considerable (Lowell, Rossier y Scherrer, etc.). La ventilación (V_E) expresada en litros de aire ventilado por cada 100 c.c. de O_2 aportado, puede ser normal aunque puede disminuir en las crisis fuertes, dependiendo ello del « trapping » y el aumento del espacio muerto, así como de la inhomogeneidad del reparto.

Nosotros hemos utilizado para su estimación la medida del flujo y el análisis directo en el aparato de Scholander. El consumo de O_2 en el sujeto normal es así alrededor de 250 ml y la eliminación de CO_2 de 250.

La inhomogeneidad de distribución del aire en los pulmones, que en un cierto grado ocurre en el sujeto normal, se acentúa de modo considerable en el asma como en el enfisema. Fue objetivada por Briscoe y cols. con helio y analizada por Darling y cols. por la medida de la eliminación de N_2 después de respirar O_2 100 %, que es el método utilizado por nosotros. Otros AA. han utilizado el N meter de Lilly. Uno de los factores limitantes de la ventilación de la sangre en el asma es esta inhomogeneidad que traduce

la existencia de zonas bien perfundidas por sangre pero mal ventiladas, la mezcla de sangre procedente de estas zonas con la de otras bien ventiladas origina el cuadro de hipoxia en la sangre arterial con descenso del contenido en CO (hipoxia hipocapnia) ya apreciada por nosotros e interpretada en esta forma en nuestros antiguos trabajos. Cuando se mide elasticidad estática puede motivar errores debido a plenificarse territorios antes no aireados haciendo disminuir la presión para el mismo volumen.

El estudio de la *elasticidad* principalmente ha sido realizado en el enfisema pero también en el asma. Aunque no sean totalmente iguales el sentido paralelo de sus variaciones permite utilizar como medida de la presión intratorácica y por lo tanto de la presión intraalveolar la presión intraesofágica lo cual ha facilitado el análisis clínico de la elasticidad y sus factores por combinación con la estimación del volumen. Los cambios de volumen para cada presión en distintas fases del ciclo respiratorio nos permiten medir las dos vertientes de la elasticidad: distensibilidad del pulmón por el grado de aumento de volumen para cada momento de presión en la inspiración (« compliance » en la actual terminología) y su recíproca la reacción de descenso de volumen para cada disminución espiratoria de presión (elastancia). La amplitud de distensión retracción dependen en la práctica de este factor reacción elástica y de las resistencias opuestas al vaciamiento y plenificación cuyo conjunto « resistencia » deriva a su vez de dos factores: la viscosidad de tejidos (llamada viscancia por Baylis y Robertson) y la resistencia bronquial al flujo de aire por su luz.

Diferentes métodos han sido utilizados para estimar estos 3 factores: compliance propiamente dicha, resistencia viscosa y resistencia bronquial. La medida del flujo y su presión por los métodos tacográficos, la presión alveolar por el de Vuilleumier e sus modificaciones (Otis y Proctor, Jeker y Wyss) (que arroja por la inhomogeneidad de mezcla valores excesivos de viscosidad y bajos de resistencia bronquial) o por aparatos más perfectos (pleüsmógrafo del cuerpo Du Bois y cols etc) o bien el registro de la presión intraesofágica. La combinación de estos métodos permiten estimar la relación presión volumen y el trabajo respiratorio.

En la respiración normal la *presión alveolar espiratoria* e inspiratoria no presentan prácticamente diferencia: esta es en cambio manifiesta en la crisis asmática en la que la presión intratorácica espiratoria puede estar muy aumentada. Más de tres veces aun para la misma frecuencia y volumen respiratorio han visto Scherrer y cols acentuarse esta diferencia en el momento de la crisis. La medida e integración de la *relación presión volumen* han permitido demostrar (Mead y cols Cherniack) la rigidez funcional del pulmón en el asma que corresponde al carácter señalado por nosotros hace años de la reacción asmática como « insuflación rígida » del pulmón. Subrayamos el carácter « funcional » de esta rigidez reversible por aerosoles: adrenalina, eufilina etc o de modo espontáneo al cesar la crisis que no puede evocar en ningún caso una resultante de alteraciones orgánicas anatómicas. Esta rigidez o sea descenso de « compliance » en su aspecto funcional deriva de la menor distensibilidad propia así como del aumento de viscosidad y de las resistencias bronquiales. Podemos llamarla compliance funcional frente a la compliance estática que deriva solamente de la reacción elástica del pulmón. En el sujeto normal ambas compliance estática u funcional son prácticamente iguales pues la resistencia bronquial

es puramente lineal derivada de la viscosidad del gas según el análisis hecho por Otis y cols es proporcional a la velocidad de paso frente a la que llaman resistencia turbulenta » proporcional a la vel^2 que se establece cuando cambian las condiciones del flujo oponiendo entonces una resistencia mucho mayor. En el sujeto normal las cualidades de los bronquios son tales que mitan la turbulencia del flujo. Ya en el sujeto normal según Dayman existe en una pequeña proporción colapso espiratorio de los bronquiolos que produce un aumento de resistencia al final de la espiración. Pero en tanto que en el normal las compliance estática y funcional difieren poco son muy distintas en el enfisematoso o en la crisis asmática así se ve la presión intrasofágica aumentarse en la espiración hasta valores positivos. La compliance estática puede ser normal en el asma o estar aumentada (Cherniack) pero la funcional aparece muy disminuida. Tal disminución deriva esencialmente del aumento de resistencia bronquial lo cual es natural además de confirmarse por el empleo de aerosoles broncodilatadores en la crisis (Cherniack, Sherrer y cols). Tal aumento en gran parte derivado del estrechamiento actual del calibre bronquial (secreción edema espasmo) corresponde como luego veremos al colapso espiratorio de los bronquiolos no cartilaginosos que actúan como válvula de control check valve mecha nism según la expresión de Ch. Jackson ya entrevista por Biermer y cuya importancia ha sido subrayada por Dayman. La inhomogeneidad de la mezcla, el colapso bronquial explican que a medida que aumenta la frecuencia respiratoria se aumentan las resistencias y es mayor la rigidez o menor la distensibilidad pulmonar durante el ciclo (Otis, Mc Kerror etc. Attinger y cols, Cherniack, Scherrer y cols). La llamada constante tiempo t resulta del producto $Compl \times resist = T$. Es fácilmente comprensible que la velocidad del flujo debe derivar de la reacción elástica y de la resistencia opuesta.

En el aumento de la resistencia del flujo juegan como hemos dicho esos dos factores viscosidad tisular y restricción bronquial siendo en la crisis asmática difícil de estimar cada uno con seguridad. Diferentes métodos pueden dar valores no coincidentes su estimación más segura puede hacerse sin duda con la metodología empleada por Comroe, Du Bois y cols. Evidentemente lo más importante es el aumento de la resistencia restrictiva bronquial. Hablamos de restricción de modo genérico para no prejuzgar sobre su mecanismo espasmo edema secreción u oclusión. Por uno u otro mecanismo la obstrucción bronquial mas o menos intensa y difusa produciendo una mayor resistencia al paso del aire en ambas direcciones es sin duda un factor de decisiva importancia en la crisis asmática. Por otra parte el aumento de presión pulmonar espiratoria que se hace superior en la espiración forzada a la tensión del tejido y por consiguiente a la presión luminal en los bronquios permite que estos se colapsen haciendo su aparición ese mecanismo de « check valve » que anula la espiración aumentando el « trapping » del aire. Este factor se añade con mayor intensidad a los otros de restricción bronquial en la espiración forzada y rápida. También la viscosidad aumenta hasta más de 5 veces siendo en la espiración mayor que en la inspiración cuando es en cambio igual en ambas fases de la respiración normal. El trabajo respiratorio como puede medirse por integración gráfica sobre los datos anteriores aparece notablemente aumentado hasta más de 8-10 veces lo normal. Este aumento es un factor en la retención de carbónico que se

suma a la anoxia constituyendo el cuadro de la « insuficiencia global » según Rossier Scherrer y cols también se suman a este punto de vista. El trabajo respiratorio puede ser mayor de lo que traduce la medida de las resistencias elástica viscosa y bronquial. Wyss y cols han apoyado su tesis de la rigidez de los músculos inspiratorios entre otros argumentos en el hallazgo de casos con flujo disminuido sin aumento de la presión intraalveolar.

La ventilación de la sangre en la reacción asmática puede ser normal como ya demostramos hace muchos años con el estudio de gases en sangre arterial y venosa incluso en la crisis. Sin embargo en un cierto número de casos se encuentra disminuida la saturación por O_2 de la hemoglobina asociada a disminución del $PaCO_2$.

Según la época en que se han ido haciendo nuestras determinaciones hemos utilizado la punción radial o femoral y hecho los análisis en el aparato de Haldane en el v. Slyke o con el oxímetro. El cálculo de PCO_2A se ha hecho por el método indirecto de Rahn y Otis aplicando la fórmula que deriva de la ecuación del aire alveolar $FiPaO_2$ y $PaCO_2$ por el método de Riley y Proemmel de la burbuja.

La inhomogeneidad de distribución del aire que supone la existencia de zonas mejor y otras peor ventiladas es la causa principal del cuadro de hipoxia hipocapnia. En algunos asmáticos crónicos puede verse persistir la hipoxia en los intervalos cuando existe un enfisema con adaptación del sujeto a saturaciones más bajas. La mezcla venosa por la sangre de zonas menos ventiladas estimada por la respiración a dos niveles de oxígeno según Riley y Cournand alcanza hasta el 40 p 100 en tanto que es de 7 p 100 en el normal. Con el mismo método hemos podido ver que no hay un trastorno de difusión de membrana aunque el gradiente A a esté elevado. Se eleva en el enfisema y por consiguiente puede haber un efectivo trastorno de difusión en asmáticos con hipoxia pero es en el asma crónico complicado con disminución del lecho capilar. Rossier y cols (Lunchsinger etc) sugieren que la disminución de capilares puede conducir a una falta de circulación colateral lo cual originaría para el mismo volumen de expulsión cardíaca un aumento de velocidad de paso de la sangre con lo cual el factor tiempo de contacto de evidente importancia sobre todo cuando el PAO_2 sea bajo (Bartel) se reduce y ello puede originar una menor oxigenación de la sangre.

En lo referente a la circulación pulmonar la crisis de asma no modifica en nuestra experiencia el índice cardíaco. Otros AA (Westcott y cols Sherrer y cols) han hallado lo mismo. La presión en la arteria pulmonar no se modifica tampoco salvo en crisis con cianosis e hipercapnia o en enfermos con asma inveterado al que se asocia enfisema y acidosis respiratoria. En estos casos la presión capilar medida como « wedge pressure » se conserva normal y el gradiente art. pulm.—capilar se eleva. A partir de las observaciones experimentales de v. Euler y Lajlstrand se ha interpretado esta hipertensión pulmonar como consecuencia de la anoxia sin duda en el gato la anoxia eleva la presión pulmonar aun en segmentos de pulmón aislado y en animal anestesiado (Duke Hall). Aviado y cols en el perro no confirmaron ese efecto el resultado es variable por existir varios factores en juego según estos AA la anoxia originaría vasodilatación pulmonar tendiendo a elevar la presión un reflejo por estímulo de los quimioceptores sinocarotídeos y por liberación de adrenalina. El estímulo eléctrico del seno produce descenso

de la presión pulmonar y la oclusión de las carótidas la eleva aun después de extirpado el estrellado y en animales suprarrenectomizados (Burgh Daly) lo que indicaría que no se debe a cambio de calibre vascular. En el asma el aumento de la presión intraalveolar puede ser un factor de aumento de resistencia capilar experimentalmente por respiración a hiperpresión nosotros hemos visto elevarse la presión en la arteria pulmonar en el perro y en enfermos asmáticos. Una relación más estrecha que con la anoxia hemos hallado nosotros así como también Yu y cols. Harvey y cols. Scherrer y cols. con el grado de hipercapnia. Es muy verosímil que el defecto de ventilación de la sangre determine la liberación de alguna sustancia hipertensora. Daly ha visto que las anticolinesterasas aumentan la presión art. pulmonar. Cournand y cols. por su parte han visto que la inyección de acetilcolina eleva la presión ya aumentada por la anoxia. Nosotros hemos pensado que la serotonina con la que puede provocarse hipertensión pulmonar y broncoconstricción podría jugar un papel en el asma y en el enfisema en la dinámica de las crisis y en la hipertensión pulmonar. Sin embargo no hemos podido hallar modificaciones sensibles en el contenido de serotonina en la sangre arterial venosa y del círculo menor tampoco hemos hallado aumento de la eliminación de indolacético en la orina en estos enfermos.

Si queremos ahora hacer una *definición sintética de la reacción asmática* desde el punto de vista neumodinámico diríamos que es una situación reversible caracterizada por la insuflación con rigidez funcional del pulmón cuyos principales caracteres son la elevación de la posición media el aumento del aire residual y el espacio muerto funcional una dificultad limitada en la velocidad inspiratoria y una dificultad fundamental en la espiración principalmente debida a un aumento de la resistencia en parte por aumento de viscosidad pero sobre todo por la obstrucción bronquial que se acentúa en la espiración forzada por el colapso de los bronquiolos. Todo ello determina el descenso actual de la elasticidad disminución de la compliance y oscilaciones amplias de la presión intratorácica que traspasan el límite de la disnea así como inhomogeneidad de distribución del aire con zonas menos aireadas y aumento de la mezcla venosa. La repercusión sobre la ventilación de la sangre depende del grado de dificultad a la ventilación de esta inhomogeneidad y del grado de aumento del trabajo respiratorio. La repercusión sobre la presión pulmonar tiene alguna relación con el aumento de presión intraalveolar y con la mala ventilación de la sangre interviniendo algunos otros mecanismos no aclarados.

II MECANISMO EN EL ASMA BRONQUIAL DL LA REACCIÓN ASMÁTICA

Seguramente no es uno solo el mecanismo determinante de los fenómenos que hemos visto que caracterizan a la R.A. En las crisis varios de ellos se imbrican y según el predominio en cada caso de unos y otros el tipo clínico y el carácter más breve o prolongado cambian. La tesis del *broncospasmo* ha gozado de un favor preferentemente sin duda hay aparte de las razones experimentales (estímulo de vago choque anafiláctico del cobaya) razones clínicas (presentación brusca en las crisis más agudas) y farmacológicas

(efectos de la adrenalina atropina y aerosoles broncodilatadores) en favor de la realidad de un espasmo bronquial. A ellas hay que añadir la observación broncoscópica de Pasteur Vallery Radot y cols. La disposición de la musculatura bronquial estudiada de nuevo en los últimos años por Miller Policard Batilsberger y otros permitiría aceptar una acción de esfínter en las dicotomías. Sabemos que se extiende hasta los ductos y de aquí sobre los sáculos se apoyan en el origen de los alveolos. Actualmente parece verosímil que los alveolos no aumenten sino acaso disminuyan (Dayman) de tamaño durante la inspiración en la cual « la forma de taza se cambia en forma de salsera ». Por otra parte existe una musculatura intersticial estudiada de nuevo por Niedner que se ve hipertrofica en enfermos respiratorios crónicos (cirrosis pulmonar muscular (Buhl etc.)) Sturm ha dado argumentos en favor de la naturaleza contractil del órgano pulmonar. Nosotros hemos discutido posibles funciones fisiológicas todavía desconocidas de este complejo sistema muscular que evidentemente debe tener. Un cierto tono de la misma contribuiría a mantener patentés los alveolos y bronquiolos siendo en este sentido un auxiliar de la inspiración como ha sugerido A. O. M. Wyss. Es verosímil que pueda favorecer la difusión del oxígeno aumentando electivamente la presión intraalveolar. El efecto broncodilatador de la adrenalina sobre el preparado bronquial contraído por la histamina ha sido demostrado por nosotros pero no puede olvidarse que la acción de la adrenalina es más compleja y también hace su efecto en la urticaria y en el edema angioneurótico independientemente de toda acción muscular. En cuanto a la pituitrina que puede cortar también la crisis se revela en el preparado como constrictora y la eufilina no tiene acción sobre el músculo bronquial en nuestras experiencias.

Todo indica que al lado del posible broncospasmo verosímil pero sobre el que como dicen Lowell Meyer y Rappaport etc. no tenemos evidencia actual hay otros factores de importancia decisiva. Nosotros hemos tenido ocasión de hacer dos autopsias de enfermos muertos en acceso de asma muy precozmente y publicado nuestras observaciones. Lo que es más impresionante es la *obstrucción de bronquios gruesos y medianos por moco* y la *enorme actividad secretora* de las glándulas anejas que aparecen distendidas y repletas. Esta violenta hipercremia vista por Huber y Koessler ha sido también señalada por Letterer Riva y Probst y otros. Además de esta hipersecreción obstruyente contribuye el edema de la mucosa a veces intensísimo. Hace unos años hicimos realizar en nuestro servicio numerosas observaciones broncoscópicas en la crisis de asma también han sido hechas por otros muchos AA. (P. Vallery Radot y cols. Soula y Mounier Kuhn Fruchtmann Wyss etc.) En algunas ocasiones predominan el enrojecimiento y el edema terso recordando el edema angioneurótico o la urticaria con mucosa más bien seca y mate. Otras veces se aprecia sobre todo la gran hipersecreción y la obstrucción por ella. En algunos casos hemos visto un fenómeno también descrito por otros la protrusión de la mucosa en la espiración incluso en los tramos altos. También puede verse el colapso bronquial de la espiración forzada. Todos estos factores contribuyen al aumento restrictivo de la resistencia bronquial aunque a ellos se suma el broncospasmo este no puede ser directamente visto como lo son estos otros factores. Aschoff él mismo asmático propuso distinguir dos tipos de crisis una de comienzo brusco violenta que sería principalmente espás-

tica, y otra de instauración más lenta menos sofocante y de mayor duración en la que jugaran otros mecanismos. No obstante como nosotros vimos al segundo enfermo autopsiado empezar de la primera forma y morir rápidamente y en la autopsia descubrimos la hiperemia y la obstrucción por secreciones creemos que este puede ser también el factor principal aun en las crisis bruscas. La contracción de la tráquea ha sido incriminada por Groen y cols.

No puede no obstante lo anterior negarse la intervención de más factores. Nosotros creemos que un factor importante es la *plenificación del círculo menor* en el sentido sugerido por Grossmann y v. Basch. Poniendo en comunicación con la tráquea un balón inflado se ve cómo pierde aire por pasar a la tráquea cuando se aumenta la plenificación del sistema pulmonar. Nuestras experiencias con un preparado pulmonar encerrados los pulmones en una cámara sometida a cambios rítmicos de presión como en la respiración normal demuestran que se aumenta la plenitud del círculo menor por estrechamiento de las venas pulmonares el pulmón se ingurgita, tomando más aire y su curva respiratoria se hace similar a la de la crisis de asma. Tsuji y cols sugieren la contracción sinérgica de los músculos bronquiales y de las venas pulmonares. Estudiando el contenido de sangre en el sistema pulmonar y la sangre total circulante en el cobaya y sus modificaciones a diferentes tiempos de provocación del choque anafilático pudimos demostrar el desplazamiento de sangre al círculo menor realizada agudamente. En experiencias posteriores con pinzamiento parcial de la tráquea también pudimos ver que éste origina una ingurgitación sanguínea del círculo pulmonar parece que se trata de una reacción coordinada a la respiración en estenosis. En la R.A. que se presenta en enfermos con estenosis mitral o en hipertensos podría esta ingurgitación eréctil del pulmón ser el mecanismo fundamental en juego no obstante Saxton y cols no han visto variar la compliance por el aumento de presión venosa. Borst y cols han visto en cambio un descenso de compliance cuando se produce una hipertensión en la aurícula izquierda, aunque no sea aquella tan intensa como podría corresponder a la hipertensión venosa creada.

Wintrich sugirió la hipótesis de un *calambre del diafragma* como mecanismo de la R.A. basándose en razones puras de observación clínica. Esta hipótesis ha estado olvidada por la creencia generalizada en el broncospasmo como mecanismo fundamental. Es indudable que el espasmo del diafragma no podría explicar unívocamente la crisis pero otra cosa es negar su existencia y restarle un valor cooperativo en su producción. Nosotros defendimos su realidad hace varios años la radioscopia del enfermo en crisis de asma demuestra la posición baja del diafragma y su inmovilidad en el ciclo respiratorio no se trata de una atonía que por el contrario le colocaría en posición más alta y determinaría un movimiento paradójico tampoco creemos que es un fenómeno pasivo de empuje por el pulmón dilatado porque hemos visto recuperarse su movilidad fuera de las crisis independientemente de la persistencia de la insuflación. V. Wyas y cols dieron argumentos deducidos del estudio paralelo de la presión alveolar y neumotacograma. Evidentemente otros factores tienen una importancia mayor a nuestro juicio en la producción de la crisis pero esto no excluye la cooperación de la rigidez muscular inspiratoria.

En el aumento de la viscosidad debe intervenir el *edema intersticial* del

pulmón del cual hemos aportado pruebas histológicas y químicas por análisis del contenido en agua del pulmón. Halpern y cols han corroborado este edema al cual otorgan también importancia en la dinámica de la R A.

Cuando sepamos mejor cómo actúan los fármacos que frenan ó suprimen la crisis de asma esto contribuirá sin duda a valorar los más importantes entre los factores analizados. Nosotros hemos visto cómo el efecto de los esteroides puede verse como en este caso de nuestra observación que ponemos como ejemplo sin que se modifique la V C y la M B C sobre la circulación pulmonar y los gases de la sangre. La eufilina actúa sobre el trabajo cardíaco presión en la pulmonar y volumen de expulsión en estudios hemodinámicos realizados por nosotros en sujetos con R A. La adrenalina que podrá ser efectiva en parte contra el broncospasmo tiene otras acciones: antiedema, antisecretora y según Borst y cols vasodilatadora. Binet y cols han señalado cómo después de la adrenalina disminuye el contenido en sangre del círculo menor. El descenso de las resistencias y el aumento de compliance producidos por estos fármacos se hace sin duda actuando bajo aspectos distintos que deben ser considerados como parte de un conjunto complejo de secuencia de hechos coordinados. En la R A provocada por un choque alérgico parece natural admitir como factores primarios la hipersecreción, el espasmo bronquial, la ingurgitación vascular en los pulmones y el edema intersticial. Nosotros hemos visto en un enfermo que murió en crisis violenta de asma también en el hígado un edema disociante con zonas de congestión y de isquemia, hipersecreción de moco en los conductos biliares y obstrucción de algunos de ellos por secreción y células descamadas. Riva y Probst también han observado disfunción pancreática en la crisis. Todo ello contribuye a aceptar que en el choque alérgico que provoca la crisis asmática convergen varios factores que aunque tienen su máxima expresión en el pulmón también se proyectan sobre otros órganos.

Qué mecanismos son preponderantes en la producción de la R A en otras formas etiológicas: cuerpo extraño, trauma, cáncer bronquial, bronquectasias, etc. no nos es posible analizarlo. Un interés especial ofrece a la investigación futura el modo de acción provocadora de influencias no alérgicas en los asmáticos: por ejemplo cambios en la polución del aire, atmósferas confinadas, humedad y otras alteraciones meteorológicas. Nuestro colaborador Alcalá, trabajando con Du Bois y el grupo de Comroe, ha visto cómo la respiración de un aire conteniendo tinta china provoca una crisis asmática con aumento de la resistencia bronquial al flujo del trabajo respiratorio y leve descenso de la compliance. En el estudio broncoscópico y broncográfico de asmáticos primarios se pueden encontrar afecciones parietales deformantes o estenosantes que originan una R A aparentemente primaria (Massman, Osmund, Mead y cols, Waldbott, Derbes y cols, etc.).

III FACTORES Y MECANISMOS DE COMPLICACIÓN EN LA EVOLUCIÓN ULTERIOR DEL ASMA

Con frecuencia a medida que evoluciona el asma pierden violencia las crisis al tiempo que los intervalos van siendo menos libres hasta llegar a convertirse en un cuadro permanente con acentuaciones intermitentes en relación con infecciones eventuales influencias psíquicas factores atmosféricos u otros influjos funcionales (menstruación menopausia etc.) Entonces se habla del asma inveterado. La intervención puede ser la consecuencia de haberse ido haciendo lesiones orgánicas a fuerza de repetirse el stress que supone la crisis funcional. Son en esquema las principales vías de esa transformación la enfermedad orgánica respiratoria el desequilibrio iónico principalmente acidosis hipoxia hipercapnia la asistolia derecha y la aparición de procesos sumados de gran difusión en el organismo afectando principalmente los vasos y tejido conectivo.

Con respecto a lo primero lo más frecuente e importante es la *evolución al enfisema* el enfisema broncogénico u obstructivo es con gran frecuencia la consecuencia del asma. No es obligado que esta evolución suponga una alteración estructural. Loechske insistió sobre la naturaleza puramente funcional del enfisema broncogénico que desde el punto de vista anatomopatológico no puede considerarse como auténtico aunque lo sea para el clínico. Nosotros subrayamos hace muchos años esta disociación entre el enfisema en la mesa de autopsias y el enfisema en la clínica y analizamos los factores neumodinámicos diferencialmente en el enfisema estructural involutivo o toracogénico y el enfisema broncogénico. Por otra parte hemos tenido ocasión reiterada de ver asmáticas con intomatología continua de enfisema en los que los síntomas han revertido totalmente con motivo de una ictericia una nefropatía albuminúrica o un mixedema. Esta sorprendente desaparición momentánea del enfisema obstructivo se puede ver actualmente con gran frecuencia por el tratamiento con ACTH y esteroides. No obstante a la larga se puede hacer el enfisema estructural sobre todo ocurre esto en los niños con asma subintrante y colabora seguramente la deformación que secundariamente se fija del tórax. También deben señalarse la bronquitis y bronquiectasias cuyo mecanismo es similar al de las sinusitis infección de una mucosa alérgica tumefacta edematosa por gérmenes de invasión secundaria. Esta patología secundaria de los bronquios tiene una gran importancia en la evolución del asma se pueden producir subobstrucciones que favorecidas por la afección parietal originen las bronquiectasias muy frecuentes u se buscan intencionadamente (Overholt y cols. Prickman y Moersch etc.)

Con respecto al segundo punto es necesario tener presente cómo en el asma en su evolución crónica se puede producir la *acidosis respiratoria* como aparece en el enfisema e en las fibrosis. Muchos asmáticos se adaptan a la hipoxia que toletan perfectamente vemos con relativa frecuencia asmáticos con saturaciones inferiores a 80 p 100 y sin disnea en reposo sin cianosis con ligera poliglobulia o sin ella con aumento del valor hematócrítico (aumento del volumen globular) (véase también Wilson y cols.) Trabajando hace muchos años con mi maestro Adolfo Leeroy pudimos

observar como los enfermos cianóticos eran menos sensibles a la respiración con un aire de mayor contenido en CO_2 hecho que actualmente está bien comprobado. La insensibilidad del centro respiratorio al carbónico está apoyada por el aumento de la reserva alcalina (Fishman y cols.) En esta situación de hipercapnia acidosis la regulación respiratoria se hace principalmente por el estímulo sobre los quimioceptores de la hipoxia. La corrección del desequilibrio iónico que la respiración supone normalmente a cargo del centro respiratorio se hace aquí defectuosamente y se origina un cuadro sui generis de cefalea y trastornos psíquicos que puede incluso imitar un tumor cerebral, tendencia al coma y coma confirmado al final, cianosis, edemas, oliguria, etc. Muchos casos en esta situación son considerados y tratados erróneamente como en hiposistolia, sobre todo por la oliguria y los edemas. Nosotros hemos descrito este cuadro de « pseudoasistolia » en el asma y enfisema en el que la ausencia de disnea, la preferencia por el decubito, la bradicardia y la ausencia de estasis hepática permiten hacer una diferenciación fácil. La oliguria y los edemas tienen una causa no bien conocida, posiblemente como han sugerido Brod y cols. y Stuart Harris y cols. la situación iónica suscita la liberación al círculo de alguna substancia adrenérgica responsable de esa parte del cuadro.

La *hiposistolia derecha* es otro de los caminos enunciados. En el asma transformado en una enfermedad orgánica respiratoria la hipertensión pulmonar es el mecanismo de la hiposistolia derecha ulterior. Sin embargo debe subrayarse que el asma en sí produce con sorprendente rareza hiposistolia, incluso en enfermos con grandes crisis no se ve repercusión cardíaca y tanto el volumen radiológico del pulmón como en el análisis hemodinámico el índice cardíaco no experimentan modificaciones. En el asma grave con cianosis = hipercapnia la presión en la arteria pulmonar puede elevarse transitoriamente. Es verosímil que influya también la producción de los shunt de arterias bronquiales a vasos pulmonares ya señalados por Eppinger en el siglo pasado y que según la expresión de Giese viene a constituir una « aortización » del círculo pulmonar. Sin duda un factor fundamental es la reducción progresiva del lecho capilar.

En el asma por último aparece en ocasiones sucediendo a esas dos fases anteriores funcional y pática una fase que hemos descrito como « *angioneuromatosis* » o angioconectiva, en la cual aparecen los variados cuadros clínicos que pueden verse en las llamadas enfermedades del colágeno. Mencionemos simplemente los cuadros de infiltrado agudo maligno del pulmón con fiebre alta y gran repercusión general (Rackemann, Harkavy, nosotros, Turiaf y cols.) que tendrían la significación según Harkavy de alergia vascular, la asociación de cuadros reumáticos y de manifestaciones cutáneas similares a las de las angitis alérgicas, la asociación con la periartitis nudosa que no es excepcional, la evolución de algunos casos con un cuadro maligno y formación de granulomas (granulomatosis patergias), la nefritis intersticial con repercusión sobre la función renal, etc. La etiología de estos procesos es muy oscura y sabemos que tienen que ver con el mecanismo alérgico pudiéndose en ocasiones descubrir la influencia de una alergia a drogas o infecciosa. Esto hace verosímil que más bien que una complicación del asma se trate del desplegamiento ulterior de un proceso que se inició como asma como otras veces puede iniciarse por urticaria o edema de Quincke. Favorece este punto de vista el hecho de que la mayor parte de estos casos habían

ofrecido ya una evolución maligna subtrante del asma frente a los numerosos casos de asma crónico que no presentan nunca esta transformación

En los trabajos de nuestro conjunto sobre los que basamos nuestros puntos de vista colaboraron en épocas sucesivas de modo fundamental los Dres Sánchez Cuenca Centenera Agesta Quintero Alemany Arjona Alés López García Grande Cobán de Oya Morales Perianes y ultimamente continúan sus investigaciones en el departamento especial de nuestro Instituto los Dres F Lahoz R Alcalá P de Rábago F Sastre Pérez Guerrero Sokolowsky y Marín A todos ellos deseo expresar mi gratitud por su valiosa cooperación

RESUMEN

Se describe la reacción asmática (R A) como una alteración de la dinámica respiratoria con ciertos caracteres típicos entre los que resaltan la insuflación con cierta rigidez funcional del pulmón dificultad principalmente espiratoria secuestro de aire e inhomogeneidad del reparto del aire inspirado Se hace el análisis neumodinámico de la R A concluyéndose en la importancia fundamental del aumento de resistencias por aumento en parte de la viscosidad de tejido pero muy principalmente de la resistencia bronquial El conjunto resulta de una serie de mecanismos entre los que se analizan el espasmo bronquial (la hipersecreción la obstrucción el edema y el colapso de los bronquiolos en la espiración forzada colaboran en la crisis la ingurgitación del círculo menor y la rigidez de los músculos inspiratorios La R A puede ser primaria como en el asma bronquial o implantarse como reacción secundaria en enfermedades respiratorias o circulatorias diversas Los factores que juegan el papel principal se combinan diferentemente en cada tipo etiológico aunque el resultado dinámico sea equivalente La repercusión sobre el cambio de gases con la sangre es distinta según el tipo de la crisis y su período evolutivo desde no afectarse a producirse la anoxia con hiperventilación carbónica o sumarse la anoxia e hipercapnia La anoxia con hiperventilación deriva de la inhomogeneidad del reparto coexistiendo zonas bien ventiladas y zonas mal ventiladas (aumento de la mezcla venosa) también puede resultar de la obstrucción que obstaculiza más difusamente la ventilación en cuyo caso el carbónico puede estar aumentado El aumento de trabajo respiratorio es un factor en la retención de carbónico y aumento de la anoxia

Se estudian los mecanismos de inveteración del asma la enfermedad funcional puede irse haciendo cada vez más orgánica a través de la reiteración de las crisis y la infección el enfisema estructural y las broncopatías son sus principales secuelas La mala oxigenación de la sangre y la acidosis por retención de carbónico irrojan una serie de alteraciones secundarias que son analizadas La disminución del lecho capilar la hipercapnia y acaso la creación de shunts participan en la producción de la hipertensión del círculo menor que puede en los casos inveterados conducir a la asistolia derecha Otros síntomas generales en el asma inveterado tienen su raíz en la misma disreacción alérgica

RESUME

L'auteur décrit la dyspnée asthmatique comme étant un trouble de la dynamique respiratoire avec certains caractères typiques: distension pulmonaire accompagnée d'une certaine rigidité fonctionnelle, difficulté surtout expiratoire, ventilation insuffisante, distribution non homogène de l'air inspiré.

L'auteur fait l'analyse de la dynamique de la dyspnée asthmatique et il conclut à l'importance fondamentale de l'augmentation des résistances due à la viscosité des tissus et aussi à la résistance bronchiolaire. L'auteur analyse l'ensemble des mécanismes qui provoquent la dyspnée asthmatique: notamment le spasme bronchique, l'hypersecretion, l'obstruction, l'œdème et le collapsus des bronchioles pendant l'expiration forcée. A ces troubles s'ajoutent la surcharge de la petite circulation et la rigidité des muscles inspiratoires. La dyspnée asthmatique peut être le phénomène principal comme dans l'asthme bronchique ou constituer une réaction secondaire dans diverses maladies respiratoires ou circulatoires.

Les principaux facteurs se combinant différemment suivant le type étiologique bien que le résultat dynamique soit le même, l'influence sur l'échange gazeux sanguin est différente selon le type de la crise et sa période évolutive.

Parfois il n'y a pas d'effet, parfois il se produit une anoxie avec hyperventilation carbonique ou bien une anoxie avec hypercapnie. L'anoxie avec hyperventilation découle de la non homogénéité de la distribution de l'air inspiré du fait qu'il y a des régions plus ou moins ventilées (augmentation du mélange veineux); elle peut aussi résulter de la diminution de la ventilation. Dans ce cas la quantité de gaz carbonique peut être augmentée. L'accroissement du travail respiratoire est un des facteurs de la rétention de gaz carbonique et de l'accroissement de l'anoxie.

L'auteur étudie les mécanismes qui aboutissent à l'asthme chronique: la maladie fonctionnelle se transforme lentement en un état organique par suite de la répétition des crises et des infections. L'emphysème structural et les bronchopathies en sont les séquelles principales. L'oxygénation insuffisante du sang et l'acidose par rétention de gaz carbonique produisent une série de troubles secondaires qui sont analysés. La diminution du lit capillaire, l'hypercapnie et peut être la formation de shunts participent à l'hypertension dans la petite circulation qui peut dans les cas d'asthme chronique conduire à l'asthénie droite. Il existe d'autres symptômes généraux ayant leurs origines dans les mêmes troubles allergiques.

SUMMARY

The author describes the asthmatic dyspnea as being a disturbance of the pulmonary dynamics with certain typical characters: pulmonary distension accompanied by functional rigidity, essentially expiratory difficulty, insufficient ventilation and non homogeneous distribution of the inspired air.

The author analyses the dynamics of the asthmatic dyspnea and empha-

sizes the fundamental importance of the increased tissular resistance due to the augmentation of their viscosity and also of the resistance in the bronchial tree. He studies the general mechanisms which lead to the asthmatic dyspnea and particularly the bronchial spasm, the hypersecretion, the obstruction, oedema and the bronchial collapse during the forced expiration. To all these disturbances one should add the overload of the small circulation and the rigidity of the inspiratory muscles. The asthmatic dyspnea may constitute the principle phenomenon as in asthma or may be a secondary reaction in various circulatory or respiratory diseases.

The various main factors may intervene differently according to the etiological type although the dynamic ventilatory results may be the same. The effect of the blood gaseous exchanges is different according to the type of the attacks and the evolution. Sometimes there is no effect, often anoxia and carbonic hyperventilation occurs but also sometimes anoxia with hypercapnia. Anoxia with hyperventilation results of non homogeneous distribution of the inspired air (increase of the venous mixing) but it can also be the consequence of the decreased ventilation. In the latter case the quantity of carbon dioxide is increased. The augmentation of respiratory work is one of the factors which leads to the retention of carbon dioxide and determines the aggravation of the anoxia.

The mechanisms which lead to the intractable asthma are analysed. The primarily functional disease changes progressively into an organic state as a consequence of the repetition of attacks and infections. Organized emphysema and bronchopathies are the main sequelae. The insufficient oxygenation of the blood and the acidosis by carbon dioxide retention cause a series of secondary troubles which are studied. The reduction of the capillary bed, the hypercapnia and also the establishment of circulatory shunts are involved in the pulmonary hypertension in intractable asthma and lead to the right systolia. There are many other general symptoms which originate from the same main allergic disturbances.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor beschreibt die asthmatische Dyspnoe als Störung der Atmungs-dynamik mit gewissen typischen Kennzeichen: mit einer gewissen Funktions-rigidität begleitete Lungenerweiterung, besonders Expirationsschwierigkeit, ungenügende Durchlüftung, ungleichmässige Verteilung der eingeatmeten Luft.

Der Autor analysiert die Dynamik der asthmatischen Dyspnoe und er schliesst auf eine fundamentale Bedeutung der Zunahme der Widerstände, bedingt durch die Viskosität der Gewebe und besonders durch den bronchiolaren Widerstand. Der Autor analysiert die Gesamtheit der Mechanismen, die die asthmatische Dyspnoe bewirken, namentlich den Bronchospasmus, die Hypersekretion, die Obstruktion, das Odem und den Bronchiolenkollaps während der forcierten Ausatmung. Diesen Störungen fügen sich eine Überbelastung des kleinen Kreislaufes und eine Rigidity der Inspirationsmuskeln hinzu. Die asthmatische Dyspnoe kann das hauptsächlichste Phänomen beim Bronchialasthma sein oder als Sekundärreaktion bei verschiedenen Atmungs- und Kreislaufkrankheiten auftreten.

Den hauptsächlichen Faktoren verbinden sich je nach dem Ätiologietyp in verschiedener Weise obgleich das dynamische Resultat dasselbe ist ist der Einfluss auf den Gasaustausch des Blutes je nach der Anfallsart und der Entwicklungsperiode verschieden

Manchmal sieht man keine Wirkungen manchmal entwickelt sich eine Anoxie mit einer Kohlensäurehyperventilation oder eine Anoxie mit einer Hyperkapnie Die Hyperventilationsanoxie beruht auf der ungleichmassigen Verteilung der eingeatmeten Luft so dass es besser und schlechter durchlüftete Regionen gibt (Vermehrung des Venen gemisches) sie kann aber auch auf einer Ventilationsverminderung beruhen In diesem Fall kann die Kohlensäuremenge vermehrt sein Die Zunahme der Atemtatigkeit ist einer der Faktoren bei Kohlensäureretention und Anoxie zunahme

Der Autor studiert die Mechanismen die zu einem veralterten Asthma führen die funktionale Krankheit wandelt sich langsam in einen organischen Zustand um bedingt durch die Wiederholung der Anfälle und Infektionen das strukturelle Emphysem und Bronchopathien sind die hauptsächlichen Krankheitsfolgen dabei Die unzureichende Sauerstoff beladung des Blutes und die Azidose durch Kohlensäureretention bedingte Veränderungen analysiert werden Die Verkürzung und vielleicht die Bildung von Thromben am Hochdruck im kleinen

Kreislauf der in Fällen mit einem veralterten Asthma zu einer Rechts herzensuffizienz führen kann Es gibt noch andere allgemeine Symptome die ihren Ursprung in den gleichen allergischen Störungen haben

ÉTUDE DE LA FONCTION RESPIRATOIRE DANS L'ASTHME ET DANS L'EMPHYSEME

par

P H ROSSIER

(Clinique médicale de l'Université de Zürich / Zürich Suisse)

Les troubles de ventilation au cours de l'asthme et de l'emphyseme obstructif sont bien connus actuellement. Nous savons qu'une crise d'asthme peut s'accompagner d'une hyperventilation globale, d'une insuffisance de distribution nommée aussi insuffisance partielle ou d'une hypoventilation alvéolaire (insuffisance globale).

En utilisant spirométrie et analyses du sang artériel on peut étudier sans peine les dysfonctions ventilatoires de l'asthmatique ou de l'emphysema teux. Ceci est à la portée de tout laboratoire bien équipé.

Les réactions du cœur droit au cours de l'asthme sont également bien connues aujourd'hui grâce entre autres aux travaux de Scherrer et coll (1956). On sait qu'une hypertension dans la petite circulation n'apparaît lors de la crise d'asthme qu'en cas d'hypoventilation alvéolaire conformément aux conceptions modernes de physiopathologie cardio-pulmonaire (voir Rossier et Buhlmann 1954). Si la crise d'asthme ne provoque qu'une inégalité de repartition de l'air inspiratoire (insuffisance de distribution ou insuffisance partielle) il n'y a pas de surcharge fonctionnelle du cœur droit; une défaillance de cet organe n'est pas à craindre.

Si ces problèmes ont été bien étudiés, il n'en reste pas moins vrai que la mécanique respiratoire au cours de l'asthme et de certaines formes d'emphyseme obstructif fait encore l'objet de discussions. Or nous croyons pouvoir dire que le problème de la mécanique respiratoire lors de la crise d'asthme est en fait résolu dans ses grandes lignes, mais cela nécessite une révision des conceptions classiques concernant les notions fondamentales de la mécanique respiratoire.

Ce qui caractérise l'asthme et l'ensemble des affections asthmatiques, c'est l'apparition de sténoses au niveau des bronches et surtout des petites bronches et bronchioles. Je m'excuse d'insister sur un fait aussi bien connu, mais comme on le verra, il a des conséquences inattendues.

Analysons les éléments principaux de la mécanique pulmonaire classique. Si l'on considère le poumon en laissant de côté toute la question du thorax

on se rend compte qu'il est possible d'analyser la dynamique pulmonaire grâce à des enregistrements de pression pleurale ou œsophagienne unis à des tracés spirométriques ou pneumo tachographiques

Lors de l'inspiration les muscles respiratoires travaillent contre deux sortes de résistance l'expiration étant à l'état physiologique un acte purement passif. En effet les muscles inspiratoires doivent surmonter tout d'abord les résistances dues aux forces de rétraction du poumon. Si l'on mesure la pression pleurale ou œsophagienne correspondant à deux états de distension du poumon on peut calculer le coefficient d'élasticité. Ce coefficient a été nommé « élastance » par Bayliss et Robertson (1939) on utilise aussi sa valeur réciproque que Mead et coll ont nommé « compliance ». Il faut en moyenne une force de 4 à 10 cm d'eau pour vaincre les résistances élastiques lors d'une distension pulmonaire correspondant à un litre d'air. Les forces nécessaires pour surmonter les résistances élastiques représentent une fonction linéaire par rapport aux variations de volume et cela à l'état physiologique.

Mais lors de l'inspiration les muscles doivent vaincre encore d'autres résistances et principalement celles apparaissant dans les canaux bronchiques lors du passage de l'air ces résistances étant une fonction de l'intensité du flux aérien et non du degré de distension du poumon. Ce sont surtout les déplacements laminaires de l'air qui sont importants les résistances dues à la turbulence ne jouant à l'état normal qu'un rôle de second plan. Mais à côté des résistances au flux aérien il en existe d'autres apparaissant dans le parenchyme pulmonaire lui-même à la suite des déformations tissulaires.

L'ensemble de ces résistances liées à l'intensité du flux aérien ont été réunies sous le nom de « viscosance » par Bayliss et Robertson terme que l'on peut traduire par « résistances visqueuses ».

Ainsi qu'on le voit l'« élastance » est une fonction de la distension pulmonaire c'est en quelque sorte une valeur statique alors que la viscosité dépend de phénomènes essentiellement dynamiques l'intensité du flux aérien dans les canaux bronchiques et les déformations tissulaires jouant les rôles principaux.

Si nous enregistrons simultanément la pression œsophagienne ou pleurale et une courbe spirométrique ou pneumo tachographique on peut établir un diagramme représentant les modifications de volume en fonction des variations de pression. Un tel diagramme nous permet de définir la valeur de l'« élastance » et de la « viscosance » à chaque instant du cycle respiratoire. Mais chose beaucoup plus importante encore un tel diagramme nous permet de mesurer graphiquement le travail nécessaire pour l'inspiration. Cette représentation graphique est à la base de la plupart des études sur la mécanique respiratoire et de la mesure du travail inspiratoire.

Si l'on réunit par une droite les deux points extrêmes de la courbe représentant le cycle respiratoire on aura un moyen de connaître à chaque instant la valeur de l'« élastance ». En effet ces deux points correspondent au passage de l'inspiration à l'expiration et inversement le flux aérien étant nul à ces deux moments cette droite permet de définir les variations de pression correspondant à une modification donnée du volume pulmonaire. Par contre l'aire de la courbe définissant le cycle respiratoire située au-dessus de cette droite caractérise les variations de la viscosance au

cours de l'inspiration grandeur qui comme je l'ai dit dépend uniquement de l'intensité du flux aérien à l'état normal

À l'état physiologique le travail dépensé lors de la respiration est faible. Il se calcule facilement à partir du di-gramme volume/pression par détermination graphique de l'aire représentant la somme de la « viscosité » et de l'« élastance ». D'après Christie l'organisme dépense environ 0.03 à 0.05 kg m par litre d'air inspiré. Environ 70 p. 100 de ce travail est dépensé pour vaincre les résistances élastiques alors que la « viscosité » absorbe environ 30 p. 100 dudit travail.

Au moment de la crise d'asthme le travail respiratoire augmente d'une manière considérable il peut atteindre une valeur 12 fois supérieure à ce que l'on observe à l'état physiologique. Cela n'a rien d'étonnant à première vue puisque des phénomènes de turbulence ainsi que le montre l'existence de sibilances tendent à jouer un rôle de premier plan au moment de l'apparition de sténoses bronchiques. Et nous savons que les résistances secondaires aux phénomènes de turbulence correspondent au carré du flux aérien et non pas à une simple proportionnalité comme cela est le cas lors des courants laminaires. Mais ce qui est étonnant c'est de voir que l'élasticité du parenchyme pulmonaire s'accroît aussi d'une manière souvent considérable au cours de la crise d'asthme et c'est là un phénomène qui n'a pas été étudié suffisamment. On a voulu voir dans l'élasticité pulmonaire une caractéristique en quelque sorte anatomique du tissu pulmonaire. Cela est vrai lorsque le poumon forme un ensemble homogène et l'élasticité a alors une signification essentiellement statique puisqu'elle correspond aux forces de rétraction à deux états de distension bien définis quantitativement.

Par contre au moment où les canaux bronchiques ont des calibres très variables d'un territoire à l'autre du poumon au moment où les résistances au flux aérien varient d'une manière considérable selon les lobules pulmonaires considérés l'expansion se fera d'une manière non plus homogène mais essentiellement inégale les territoires possédant des bronches bien

Or cette inégalité dans l'expansion inspiratoire sera d'autant plus marquée que le flux aérien est plus intense. On voit à cet instant que l'élasticité pulmonaire tend à acquérir une signification dynamique puisqu'elle dépend de plus en plus de la vitesse du courant aérien dans les bronches. C'est pour cela qu'à la notion d'élasticité statique de la mécanique pulmonaire classique il faut opposer une élasticité dynamique ou effective qui est essentiellement sous la dépendance du flux aérien intra bronchique. Cette élasticité n'a plus que des rapports lointains avec l'élasticité en quelque sorte anatomique du poumon fonctionnant d'une manière homogène de l'homme normal.

La notion d'« élastance » doit donc être l'objet d'une révision sitôt que l'on considère la mécanique du poumon devenu hétérogène à la suite de sténoses bronchiques. Mais si l'on regarde de près les phénomènes qui apparaissent au cours de la crise d'asthme on constate que la notion de viscosité devient aussi de plus en plus complexe. En effet à l'état normal la viscosité n'est que sous la dépendance de l'intensité du flux aérien alors que lors de la crise d'asthme le degré de distension pulmonaire prend une

importances de plus en plus considérables pour les valeurs des résistances visqueuses. En effet, alors que la viscosité ne varie que peu à l'état normal selon les degrés de distension pulmonaire, on observe en cas d'asthme une augmentation brusque de la viscosité au moment de l'expiration, les valeurs positives de pression qui apparaissent dans le thorax à ce moment ayant tendance à stenoser davantage les canaux aériens.

En résumé, l'asthme transforme entièrement la mécanique respiratoire, puisque l'élasticité devient en partie une fonction du flux aérien et la viscosité tend à passer sous l'influence du degré de distension pulmonaire. Les calculs indiquent que l'augmentation de la viscosité est responsable de 55 p. 100 de l'accroissement du travail respiratoire lors de la crise d'asthme, 45 p. 100 dépendant d'une élévation de l'élasticité, ce qui montre entre autres que l'élasticité en devenant dynamique est un facteur fort important de l'augmentation du travail lors de la crise asthmatique.

Ce n'est que si l'on définit avec précision les termes que l'on utilise pour caractériser les diverses fonctions mécaniques du poumon que l'on peut comprendre les altérations de la dynamique pulmonaire au cours de l'asthme.

On a beaucoup discuté de l'origine de la dyspnée de l'asthmatique. On l'a attribuée à l'hyperventilation, aux modifications des gaz du sang, à la surcharge du cœur droit, à l'angoisse, etc. Or si l'on regarde de près les choses, on constate que la dyspnée de l'asthmatique est la traduction subjective de l'augmentation du travail respiratoire. Elle est donc liée étroitement à l'apparition d'une hétérogénéité fonctionnelle du poumon, puisque c'est à ce facteur que l'on doit attribuer essentiellement les excès de dépenses énergétiques de l'asthmatique. Comme on le voit, l'étude de la mécanique respiratoire conduit à la solution d'un problème essentiellement clinique, le problème de la dyspnée.

RÉSUMÉ

Les troubles de la ventilation pulmonaire sont bien connus actuellement lors de la crise d'asthme et de l'emphyseme. On peut observer au cours de l'asthme, par exemple, une hyperventilation alvéolaire, une insuffisance partielle liée à un trouble de distribution ou une hypoventilation alvéolaire. L'hypertension dans la petite circulation n'apparaît en thèse générale que si une hypoventilation alvéolaire se développe.

La nature des troubles de la mécanique respiratoire lors de l'asthme et de l'emphyseme n'a été élucidée qu'au cours de ces dernières années. Les muscles respiratoires doivent surmonter deux sortes de résistance : les résistances élastiques et celles dites visqueuses. Les résistances élastiques sont liées à l'état normal aux variations de volume pulmonaire, alors que les résistances visqueuses sont essentiellement des fonctions de l'intensité du flux aérien. Lors de la crise d'asthme, la « viscosité » augmente considérablement à la suite des sténoses bronchiques. Mais il en est de même de l'« élastance ». En effet, les sténoses bronchiques entraînent une hétérogénéité fonctionnelle pulmonaire : les territoires à bronches plus ou moins libres se distendant lors de l'inspiration d'une manière beaucoup plus marquée que les territoires où les bronches sont le siège de sténoses serrées.

Cette hétérogénéité pulmonaire entraîne une augmentation de l'index d'élasticité et cet accroissement sera d'autant plus marqué que le flux aérien sera plus intense. Lors de l'asthme et de l'emphysème obstructif l'élasticité pulmonaire acquiert donc un aspect dynamique que l'on n'observe pas lorsque l'on étudie le poumon sain. La dyspnée de l'asthmatique et de l'emphysémateux est étroitement liée à l'augmentation du travail respiratoire c'est à dire aux variations de l'élastance et de la viscosité.

SUMMARY

Ventilation disturbances occurring during asthmatic and emphysematous crises are well known to-day

In asthma for example an alveolar hyperventilation and also a partial inadequacy linked to a distribution disturbance or alveolar hypoventilation are observed. High blood pressure in the small circulation system generally only appears in the case of developing alveolar hypoventilation.

The nature of the disturbances of the breathing process has only been ascertained during the last passed years.

Respiratory muscles have to overcome two sorts of resistances: the elastic and the so called viscous one.

In normal conditions elastic resistances are linked to the changes of the pulmonary volume whereas viscous resistances essentially depend on the intensity of the aërial flow.

During the asthmatic crises the viscosity greatly increases on account of bronchial stenosis which is also true for the elastance.

In fact bronchial stenosis brings about a functional pulmonary heterogeneity during the breathing territories where the bronchi are more or less free expand in much broader way as territories where close stenosis are located.

This pulmonary heterogeneity entails an increase of the elasticity index and its increase follows the changes of intensity of the aërial flow.

During asthma and obstructive emphysema, pulmonary elasticity gains a dynamic aspect not observable in a normal lung.

The dyspnea of asthmatic and emphysematous subjects is closely linked to the increase of the respiratory functional work: this means to the changes of the elastance and the viscosity.

ZUSAMMENFASSUNG

Während der Asthma und Emphysemkrisen auftretende Ventilationsstörungen sind heute gut bekannt.

Bei Asthma zum Beispiel kann man eine alveolare Hyperventilation und auch teilweise Versägen verbunden mit einer Verteilungsstörung oder alveolaren Hypoventilation beobachten. Bluthochdruck im kleinen Kreislauf tritt im allgemeinen nur bei einer sich entwickelnden alveolaren Hypoventilation auf.

Die Natur der Störungen des Atemmechanismus wurde erst in den letzten Jahren ermittelt.

Die Atemmuskeln müssen zwei Arten von Widerständen überwinden einen elastischen und einen sogenannten viskosen

Normalerweise ist der elastische Widerstand gekoppelt mit den Veränderungen des Lungenvolumens während der viskose Widerstand im wesentlichen von der Intensität des Luftzustromes abhängt

Während der Asthmakrise nimmt die Viscance wegen der Bronchialstenose sehr stark zu dasselbe gilt für die 'Elastance'

In der Tat bringt die Bronchialstenose eine pulmonare Funktionsheterogenität mit sich während des Einatmens dehnen sich diejenigen Lungenpartien viel stärker aus in denen die Bronchien mehr oder weniger frei sind als die Partien mit starken Stenosen

Diese Lungenheterogenität bewirkt eine Zunahme des Elastizitäts Index und diese Zunahme folgt den Veränderungen der Intensität des Luftzustromes

Während des Asthma und des obstruktiven Emphysems bekommt die Lungenelastizität einen dynamischen bei normalen Lungen nicht zu beobachtenden Aspekt

Die Dyspnoe von Asthmatikern und Emphysemkranken ist eng mit der Zunahme der Atemfunktion verbunden das heisst mit den Änderungen der 'Elastance' und Viscance

RESUME

Los trastornos de la ventilación pulmonar durante las crisis de asma y de enfisema son actualmente bien conocidos Durante la crisis asmática, por ejemplo pueden observarse, ya sea una hipertensión alveolar una insuficiencia parcial unida a un trastorno de la distribución o una hipoventilación alveolar La hipertensión en la pequeña circulación en general no aparece mas que cuando se produce una hipoventilación alveolar

La naturaleza de las alteraciones de la mecánica respiratoria durante el asma y el enfisema ha sido aclarada recién en los últimos años Los músculos respiratorios deben vencer dos tipos de resistencia las resistencias elásticas y las llamadas viscosas Las resistencias elásticas están vinculadas en el estado normal a las variaciones de volumen pulmonar en tanto que las resistencias viscosas son esencialmente función de la intensidad del flujo gaseoso Durante la crisis de asma la «viscancia» aumenta considerablemente como consecuencia de las estenosis bronquiales Pero lo mismo sucede con la «elastancia» En efecto las estenosis bronquiales conducen a una heterogeneidad funcional pulmonar pues durante la inspiración las zonas donde los bronquios están mas o menos libres se distienden de manera mucho más marcada que las zonas donde hay una estenosis importante Esta heterogeneidad provoca un aumento del índice de elasticidad aumento que es mas pronunciado cuanto más intenso es el flujo gaseoso Por lo tanto durante el asma y el enfisema obstructivo la elasticidad pulmonar adquiere un carácter dinámico que no existe en el pulmón sano La disnea del enfermo asmático o enfisematoso está estrechamente vinculada al aumento del trabajo respiratorio es decir a las variaciones de la «elastancia» y la «viscancia»

BIBLIOGRAPHIE

- BAYLISS L. F. et ROBERTSON G. W. *The visco-elastic properties of the lungs* Quart J experim Physiol 29 27 1939
- CHRISTIE R. V. *Dyspnea in relation to the visco elastic properties of the lung* Proc Roy Soc Med 46 381 1953
- McILROY et CHRISTIE R. V. *The work of breathing in emphysema* Clin Sci 13 147 1954
- MEAD J. LINDGREN I. et CRAESLER F. A. *The mechanical properties of the lung in emphysema* J Clin Invest 34 1005 1955
- RAU G. BEHN H. GERHARDT W. ROSSIER P. H. et BÜHLMANN A. *Atemmechanische Untersuchungen am Lungenmodell bei Lungengesunden und bei Patienten mit obstruktivem Emphysem* Schw med Wschr 1957 374
- ROSSIER P. H. et BÜHLMANN A. *Cor pulmonale et pathophysiologie alvéolaire* Cardiologia 25 132 1953
- ROSSIER P. H. BÜHLMANN A. et WIEREINGER K. *Physiologie und Pathophysiologie der Atmung II Auflage* Springer Verlag 1958
- SCHERRER M. KOSTYAL A. WIERZEJSKI H. SCHMID F. et CUENS H. A. V. *Zur Pathophysiologie des provozierten bronchial-asthmatischen Anfalls* Intern Arch Allergy 9, 65 1956

ANALYSE MESURE ET RÔLE DES FACTEURS RÉGISSANT LES PERTURBATIONS FONCTIONNELLES PULMONAIRES DE L'ASTHMATIQUE

par

R. TIFFENEAU

(Laboratoire de Pharmacologie Faculté de Médecine Paris)

À l'origine des perturbations fonctionnelles pulmonaires de l'asthmatique deux processus jouent un rôle prépondérant

1° *L'allergie pulmonaire* Elle a pour effet au terme des réactions antigènes anticorps de produire des médiateurs à activité bronchoconstrictive (histamine)

2° *L'excitabilité accrue des effecteurs moteurs pulmonaires* (muscles lisses des bronches et des vaisseaux glandes) vis à vis de leurs médiateurs physiologiques (acétylcholine) et pathologiques (histamine) *l'hyperexcitabilité pulmonaire cholinergo histaminique* Il s'y ajoute souvent une *hyperexcitabilité des terminaisons sensitives pulmonaires* (récepteurs sensitifs) génératrice de réflexes bronchoconstrictifs

Ces deux processus qui conjuguent leurs effets pour produire des actions bronchoconstrictives asthmogènes n'ont pas une évolution parallèle mais au contraire inverse. L'allergie pulmonaire tend à s'atténuer. L'hyperexcitabilité cholinergo histaminique a s'accroître avec l'âge du sujet et l'ancienneté de la maladie.

Aussi les degrés de ces deux processus sont ils très différents d'un asthmatique à un autre. Ils fournissent ils une grande variété de combinaisons celles ci cadrent bien avec les divers aspects cliniques de la maladie.

La sensibilité cholinergo histaminique l'excitabilité des récepteurs sensitifs et l'allergie pulmonaire peuvent se mesurer. Les résultats de ces mesures les deductions qui en ont été tirées font l'objet de cet exposé.

HYPEREXCITABILITÉ DES RÉCEPTEURS MOTEURS PULMONAIRES (HYPERSENSIBILITÉ PULMONAIRE CHOLINERGO HISTAMINIQUE)

Elle se mesure et s'exprime par la plus petite dose (dose liminaire) d'un agent bronchoconstricteur (acétylcholine - histamine) nécessaire pour produire une perturbation ventilatoire tangible (effet seuil) (1).

La dose liminaire est détectée par des essais successifs au cours desquels sont administrés sous forme d'aérosols des doses croissantes d'acétylcholine ou d'histamine. L'effet seuil consiste en une diminution d'amplitude du tracé spirographique du cycle ventilatoire maximum.

La sensibilité pulmonaire cholinergo histaminique est accrue chez tous les asthmatiques (3) : des mesures ont été effectuées chez près de 1 000 asthmatiques.

Son degré diffère d'un asthmatique à un autre dans des proportions considérables (4). Chez les asthmatiques les plus sensibles la D.L. (*) d'acétylcholine (**) n'excède pas quelques μg ; chez les moins sensibles qui confinent aux sujets normaux la D.L. Ac. atteint plusieurs milliers de μg .

Elle est liée à la sensibilité aux agents bronchoconstricteurs et à la réaction

à des agressions bronchoconstrictives de plus en plus minimes d'assurer une action asthmogène (6).

Sa mesure présente un intérêt pratique (diagnostique et thérapeutique) certain (7).

L'hyperexcitabilité pulmonaire cholinergo histaminique est de toute évidence l'expression d'un substratum pathologique fondamental de la maladie asthmatique.

HYPEREXCITABILITÉ DES RÉCEPTEURS SENSITIFS PULMONAIRES

L'excitabilité des terminaisons sensibles pulmonaires s'étudie en mettant à profit la propriété que possède l'acétylcholine d'exciter les récepteurs sensitifs (8) et d'ouïr une réaction tussigène. Les deux actions excitomotrice et bronchomotrice de l'acétylcholine sont distinctes et différenciables : les V et VI méthoniums empêchent la première, non la seconde (9).

L'excitabilité des terminaisons sensibles pulmonaires peut être mesurée (10) : elle s'exprime par la plus faible concentration d'un aérosol d'acétylcholine dont l'inhalation déclenche une réaction de toux.

Il résulte d'une étude portant sur 105 asthmatiques que 60 % de 100 d'entre eux ont une hyperexcitabilité des terminaisons sensibles pulmonaires (10). Celle-ci tend à s'accroître au fur et à mesure que l'asthme devient plus ancien et s'aggrave.

• D.L. dose liminaire Ac. acétylcholine

•• La D.L. d'histamine est un peu plus basse que la D.L. Ac. (5)

Les dispositifs sensitifs pulmonaires sont excités par des agents véhiculés par l'atmosphère ambiante (air froid, particules irritantes dispersées dans l'air). L'excitation produite peut déclencher un réflexe bronchoconstrictif (10).

Ainsi chez nombre d'asthmatiques les agressions irritantes constituent un facteur asthmogène. Il peut être rapproché de celui que constituent les agressions allergéniques. Les deux ordres d'agents agressifs sont véhiculés par l'air. Tous deux induisent une perturbation ventilatoire. Les premiers (agents irritants) par le jeu d'un réflexe bronchoconstrictif, les seconds (agents allergiques) par l'intervention de médiateurs bronchoconstrictifs. Les agressions allergéniques interviennent davantage dans les formes récentes de la maladie, les agressions irritantes dans les formes anciennes. Ces deux ordres d'agression peuvent cependant s'associer ou se relayer.

SENSIBILITÉ PULMONAIRE ALLERGÉNIQUE ET ALLERGIE PULMONAIRE

Chez l'asthmatique sensibilisé à un pneumallergène, l'inhalation d'un dispersat de cet allergène produit un effet ventilatoire analogue à celui qu'exerce l'acétylcholine ou l'histamine (11).

On entend par *allergie pulmonaire* (12) l'ensemble des processus qui déclenchés par un apport d'allergènes (inhalation d'une préparation d'allergènes) aboutissent à l'excitation des effecteurs moteurs pulmonaires (bronchoconstriction). Il est admis que cette excitation s'effectue par l'intermédiaire de médiateurs (histamine). Le degré de l'allergie pulmonaire peut donc être exprimé par la quantité de médiateurs bronchoconstrictifs engendrés par une quantité déterminée d'allergènes.

On entend par *allergie pulmonaire* (12) l'ensemble des processus qui déclenchés par un apport d'allergènes (inhalation d'une préparation d'allergènes) aboutissent à l'excitation des effecteurs moteurs pulmonaires (bronchoconstriction). Il est admis que cette excitation s'effectue par l'intermédiaire de médiateurs (histamine). Le degré de l'allergie pulmonaire peut donc être exprimé par la quantité de médiateurs bronchoconstrictifs engendrés par une quantité déterminée d'allergènes.

Le degré de l'allergie pulmonaire peut être mesuré à partir de la D.L. (*) d'une préparation d'allergènes et de la D.L. d'un agent bronchoconstrictif (acétylcholine ou histamine). Ces deux doses produisent par définition le même effet ventilatoire, effet seul. On peut en déduire que la D.L. d'allergènes A engendre une quantité de médiateurs dont l'activité bronchoconstrictive est identique à celle qu'exerce la D.L. d'acétylcholine B₁ ou la D.L. d'histamine B₂. Il en résulte qu'une unité pondérale (1 µg) de la préparation d'allergènes administrée engendre une quantité de médiateurs dont l'activité bronchoconstrictive équivaut à celle qu'exerce B/A µg d'acétylcholine ou B₂/A µg d'histamine.

Ainsi les quotients B/A, B₂/A qui expriment le premier en µg d'acétylcholine, le second en µg d'histamine, l'activité pharmacodynamique bronchoconstrictive de la quantité de médiateurs libérés par un µg de la préparation d'allergènes, sont bien représentatifs du degré de l'allergie pulmonaire pour l'allergène considéré.

La spécificité antigénique de l'effet ventilatoire produit par l'inhalation d'allergènes a été vérifiée par des contrôles de divers ordres (12). D'autres

HYPEREXCITABILITÉ DES RÉCEPTEURS MOTEURS PULMONAIRES (HYPERSENSIBILITÉ PULMONAIRE CHOLINERGICO-HISTAMINIQUE)

Elle se mesure et s'exprime par la plus petite dose (dose liminaire) d'un agent bronchoconstrictif (acétylcholine - histamine) nécessaire pour produire une perturbation ventilatoire tangible (effet seuil) (1, 2)

La dose liminaire est détectée par des essais successifs au cours desquels sont administrés sous forme d'aérosols des doses croissantes d'acétylcholine ou d'histamine. L'effet seuil consiste en une diminution d'amplitude du tracé spirographique du cycle ventilatoire maximum.

La sensibilité pulmonaire cholinergico-histaminique est accrue chez tous les asthmatiques (3) : des mesures ont été effectuées chez près de 1 000 asthmatiques.

Son degré diffère d'un asthmatique à un autre dans des proportions considérables (4). Chez les asthmatiques les plus sensibles la D.L. (*) d'acétylcholine (**) ne dépasse pas quelques μg ; chez les moins sensibles, qui confinent aux sujets normaux, la D.L. Ac atteint plusieurs milliers de μg .

Elle précède l'apparition des premiers symptômes de la maladie (détection d'un asthme latent) (3). Elle persiste dans l'intervalle des poussées (3). Elle s'accroît au fur et à mesure que l'asthme s'aggrave : fait essentiel qui permet à des agressions bronchoconstrictives de plus en plus minimes d'assurer une action asthmogène (6).

Sa mesure présente un intérêt pratique (diagnostique et thérapeutique) certain (7).

La hypersensibilité pulmonaire cholinergico-histaminique est de toute évidence l'expression d'un substratum pathologique fondamental de la maladie asthmatique.

HYPEREXCITABILITÉ DES RÉCEPTEURS SENSITIFS PULMONAIRES

L'excitabilité des terminaisons sensibles pulmonaires a été étudiée en mettant à profit la propriété que possède l'acétylcholine d'exciter les récepteurs sensitifs (8) et d'occulquer une réaction tussigène. Les deux actions excitomotrice et bronchomotrice de l'acétylcholine sont distinctes et différenciables : les V et VI méthoniums empêchent la première, non la seconde (9).

L'excitabilité des terminaisons sensibles pulmonaires peut être mesurée (10) : elle s'exprime par la plus faible concentration d'un aérosol d'acétylcholine dont l'inhalation déclenche une réaction de toux.

Il résulte d'une étude portant sur 105 asthmatiques que 60 à 90 p. 100 d'entre eux ont une hyperexcitabilité des terminaisons sensibles pulmonaires (10). Celle-ci tend à s'accroître au fur et à mesure que l'asthme devient plus ancien et s'aggrave.

* D.L. dose liminaire Ac acétylcholine

** La D.L. d'histamine est un peu plus basse que la D.L. Ac (5)

seconde éventualité il ne se produit qu'une *atténuation* plus ou moins sensible de l'état asthmatique. L'allergie n'étant plus qu'un *facteur asthmogène accessoire* (12).

Il est possible que des relations de causalité unissent les deux processus fondamentaux qui font l'objet de cette étude : l'allergie pulmonaire et l'hypersensibilité cholinergo-histaminique du poumon asthmatique.

On peut en effet se demander si les médiateurs engendrés par les réactions allergiques ne peuvent du fait des excitations répétées et excessives auxquelles ils soumettent les effecteurs moteurs pulmonaires (muscles lisses bronchiques et vasculaires) accroître l'excitabilité de ces derniers et ainsi être à l'origine de l'hypersensibilité cholinergo-histaminique ou la favoriser.

RÉSUMÉ

Deux processus régissent les perturbations fonctionnelles pulmonaires de l'asthme :

1° L'allergie pulmonaire qui engendre des médiateurs bronchoconstricteurs (histamine).

2° La sensibilité pulmonaire accrue aux actions bronchoconstrictrices exercées en particulier par les médiateurs physiologiques (acétylcholine) et pathologiques (histamine) des effecteurs moteurs qui régissent le mécanisme ventilatoire interne (jeu broncho-alvéolaire). À cette hypersensibilité cholinergo-histaminique s'ajoute souvent une hyperexcitabilité des terminaisons sensitives pulmonaires (récepteurs sensitifs) génératrices de réflexes bronchoconstricteurs.

L'hypersensibilité cholinergo-histaminique est l'expression d'un *substratum pathologique fondamental de l'asthme*. On l'observe chez tous les asthmatiques. Elle s'accroît au fur et à mesure que l'asthme s'accroît et peut devenir considérable.

Chez la quasi-totalité des asthmatiques une *sensibilisation allergique*

n'est forte que dans 1/3 des cas. En outre, elle tend à régresser avec l'âge et l'ancienneté de l'asthme.

Les actions asthmogènes qu'exerce l'allergie pulmonaire par l'intermédiaire des médiateurs bronchoconstricteurs sont subordonnées au degré de la sensibilité cholinergo-histaminique pulmonaire. Ainsi, une forte allergie pulmonaire n'est pas asthmogène si l'hypersensibilité cholinergo-histaminique est faible (asthme latent, asthme récent).

Lorsque cette hypersensibilité s'accroît des agressions allergéniques minimales (donc nombreuses) deviennent asthmogènes. Mais le deviennent aussi divers facteurs bronchoconstricteurs non allergéniques qui assurent désormais l'entretien de l'asthme, tandis que l'asthme pulmonaire peut s'atténuer ou s'éteindre.

La régression (desensibilisation) de l'allergie pulmonaire a des consé-

quences très différentes selon qu'elle se produit avant ou après que se soit constituée une forte hypersensibilité cholinergo histaminique

Les manifestations asthmatiques peuvent disparaître dans le premier cas (l'allergie était prépondérante) elles s'atténuent seulement dans le second cas (l'allergie n'est plus qu'un facteur asthmogène accessoire)

SUMMARY

Functional disturbances of the lung in asthma are conditioned by two processes

1° pulmonary allergy responsible for the production of broncho-constrictor mediators (Histamine)

2° increased pulmonary sensitivity of the effectors either to the physiological mediator (acetyl choline) or the pathological one (Histamine) which control the mechanism of the pulmonary ventilation (alveolo bronchial action). To this hypersensitivity to cholinergic and histaminic mediators one should add the hyper excitability of pulmonary sensory nerve endings (sensitive receptors) responsible for certain broncho constrictor reflexes. The cholinergic and histaminic hypersensitivity determine a fundamental pathological asthmatic substratum. This occurs in all cases of asthma. It develops with the asthma and may become prevalent.

In almost all asthmatic patients allergic pulmonary sensitivity has been found. But the degree of pulmonary allergy (amount of broncho constrictor mediators produced for a given quantity of allergens) is very different from one individual to another. Strong pulmonary allergy only occurs in one third of the cases. Besides it tends to decrease with age and the longer duration of the disease.

Asthmogenic actions exerted by pulmonary allergy by means of its broncho constrictor mediators depends on the degree of pulmonary cholinergo histaminic sensitivity. Therefore a strong pulmonary allergy is not asthmogenic if the cholinergo histaminic hypersensitivity is slight (Latent asthma recent asthma).

As this hypersensitivity increases minor allergy aggressors become asthmogenic. But other various and non allergic broncho constrictor factors become asthmogenic too and from now on keep asthma up whereas pulmonary allergy may diminish or disappear.

The regression (desensitization) of pulmonary allergy may have very different consequences whether it occurs before or after the setting in of a strong cholinergo histaminic hypersensitivity.

Asthmatic symptoms may disappear in the first case (when allergy is prevalent) and only diminish in the second case (when allergy is only an accessory asthmogenic factor).

ZUSAMMENFASSUNG

Zwei Prozesse lenken die funktionellen Störungen der Lunge beim Asthma

1° Die Lungenallergie welche die bronchoconstructiven Vermittler hervorbringt (Histamin)

2º Die Sensibilität der Lunge zusätzlich zu den broncho constrictiven Aktionen welche besonders durch die physiologischen (Acetylcholin) und pathologischen (Histamin) Vermittler bewirkt wird die den internen Ventilationsmechanismus lenken (broncho alveolares Spiel) Zu dieser cholinergo-histaminen Hypersensibilität tritt häufig noch eine Hyperexcitabilität der sensiblen Endorgane (receptores sensitivos) welche die broncho

... Ausdruck eines fundamen-
... man kann sie bei allen
Asthmatikern beobachten Sie verstärkt sich in dem Masse in dem das Asthma entsteht und kann beachtliche Ausmasse annehmen

Bei fast allen Asthmatikern wurde eine allergische Sensibilität der Lunge festgestellt Aber der Grad der Lungenallergie (Quantität der broncho constrictiven Vermittler die von einer bestimmten Menge von Allergenen erzeugt wird) ist sehr unterschiedlich bei den einzelnen Patienten Die Lungenallergie kommt nur in einem Drittel der Fälle verstärkt zur Auswirkung Sie tendiert dazu mit dem Alter des Patienten und der Dauer des Asthmas zurückzugehen

Die asthmogenen Aktionen welche die Lungenallergie mittels der bronchoconstrictiven Vermittler ausübt sind von dem Grad der cholinergo histaminen Sensibilität der Lunge abhängig Daher wirkt eine starke Lungenallergie nicht asthmogen wenn die cholinergo-histaminen Hypersensibilität

... werden die geringsten allergenen
... aber auch gewisse nicht allergene
bronchoconstrictive Faktoren werden es und sorgen weiterhin dafür dass das Asthma andauert während das Lungenasthma zurückgehen oder ganz verschwinden kann

Die Regression (Desensibilisierung) der Lungenallergie hat sehr verschiedene Folgen je nachdem ob sie vor oder nach dem Zeitpunkt erfolgt zu dem sich eine cholinergo histaminen Hypersensibilität eingestellt hat

Im ersten Fall können die Anzeichen des Asthmas verschwinden wenn die Allergie vorherrscht Im zweiten Fall können sie sich nur verringern die Allergie ist hier nur ein nebensächlicher Faktor

RESUMEN

Las perturbaciones funcionales pulmonares del asma están determinadas por dos factores

1º La alergia pulmonar que produce mediadores broncoconstrictores (histamina)

2º El aumento de la sensibilidad pulmonar a las acciones broncoconstrictoras ejercidas en particular por los mediadores fisiológicos (acetilcolina) y patológicos (histamina) de los efectores motores que regulan el mecanismo de ventilación interna (juego bronco alveolar A esta hipersensibilidad colinergo histamínica se agrega a menudo una hiperexcitabilidad de las terminaciones sensitivas pulmonares (receptores sensitivos) generadora de reflejos broncoconstrictores

La hipersensibilidad colinergo histamínica es la expresión de un sustrato

patológico pulmonar fundamental del asma Se la observa en todos los asmáticos y se acentúa a medida que el asma aumenta pudiendo llegar a ser considerable

En la casi totalidad de los asmáticos ha podido detectarse una *sensibilización alérgica pulmonar*. Pero el grado de *alergia pulmonar* (cantidad de mediadores broncoconstrictores producidos por una cantidad determinada de alérgenos) es muy diferente de un individuo a otro. La *alergia pulmonar* es intensa solamente en un tercio de los casos. Además tiende a disminuir con la edad y la antigüedad del asma.

Las acciones asmógenas que ejerce la *alergia pulmonar* por intermedio de los mediadores broncoconstrictores están subordinadas al grado de sensibilidad colinergo histaminica pulmonar. De esta manera una fuerte *alergia pulmonar* puede no ser asmógena si la *hipersensibilidad colinergo-histaminica* es leve (asmas latentes, asmas recientes).

Cuando esta *hipersensibilidad* aumenta las *agresiones alérgicas mínimas* (y por lo tanto numerosas) se transforman en *asmógenas* y lo mismo ocurre con diversos factores broncoconstrictores no alérgicos que aseguran en lo sucesivo el mantenimiento del asma mientras que la *alergia pulmonar* puede atenuarse o desaparecer.

La *regresión* (desensibilización) de la *alergia pulmonar* tiene consecuencias muy diferentes según que ella se produzca antes o después del establecimiento de una fuerte *hipersensibilidad colinergo histaminica*.

Las manifestaciones asmáticas pueden desaparecer en el primer caso (cuando la *alergia* es preponderante) en el segundo caso (cuando la *alergia* no es más que un factor asmógeno accesorio) solamente llegan a atenuarse.

BIBLIOGRAPHIE

1. TIFFENEAU (R.) *L'hyperexcitabilité acétylcholinique du poumon. Critère physiopharmacodynamique de la maladie asthmatique*. Presse Médicale 1955 63 227 230.
2. TIFFENEAU (R.) et DRUTEL (P.) *Les aerosols d'acétylcholine dans l'exploration fonctionnelle des poumons*. Le Poumon et le Cœur 1955 11 395 468.
3. TIFFENEAU (R.) *Évaluation du degré de l'asthme par une épreuve pharmacodynamique. La mesure de l'excitabilité acétylcholinique du poumon*. Annales de Médecine 1955 56, 582 602.
4. TIFFENEAU (R.) *Recherches pharmacodynamiques sur l'hyperexcitabilité cholinergique pulmonaire de l'asthme. Mesure. Caractères. Causes*. La Semaine des Hôpitaux de Paris (Annales de la Recherche Médicale) 1957 33, R M 59 71.
5. TIFFENEAU (R.) *Hyperexcitabilité pulmonaire de l'asthmatique à l'acétylcholine et à l'histamine*. Thérapie 1956 11 715 722.
6. TIFFENEAU (R.) *Pharmacodynamie du poumon asthmatique*. La Semaine des Hôpitaux de Paris (Pathologie et Biologie) 34 1958 421 447.
7. TIFFENEAU (R.) *Examen pulmonaire de l'asthmatique. Deductions diagnostiques pronostiques et thérapeutiques*. Paris. Masson édité 1957 245 p.
8. TIFFENEAU (R.) *L'épreuve de la toux acétylcholinique. Critères de l'excitabilité pathologique des terminaisons sensitives du poumon*.
 - a) La Semaine des Hôpitaux de Paris (Annales de la Recherche Médicale) 1955 31 R M 117 126.
 - b) Zeitsch für Aerosol Forschung und Therapie 1955 4 116 140.
 - c) Diseases of the Chest 1957 31, 404 422.

- 9 TIFFENEAU (R) *Une action anti-acetylcholinique d'un dérivé de la Nhelline portant sur les efferences sensitives Intérêt de cette action en pathologie respiratoire Thérapie* 1954 9 171 180
- 10 TIFFENEAU (R) *L'hyperexcitabilité des terminaisons sensitives pulmonaires de l'asthmatique Mesure Caractère Causes Son rôle en tant que facteur asthmo-gène réflexe Presse Médicale Sous presse*
- 11 TIFFENEAU (R) *Hyper-sensibilité allergénique pulmonaire de l'asthmatique Mesure Caractères Causes Journal français de Médecine et Chirurgie thoraciques* 1957 9 142 159
- 12 TIFFENEAU (R.) *L'allergie pulmonaire de l'asthmatique Journal français de Médecine et Chirurgie thoraciques Sous presse*
- 13 TIFFENEAU (R) *Hyper-sensibilité cholinergo histaminique pulmonaire de l'asthma-tique Relation avec l'hyper-sensibilité allergénique pulmonaire Acta Allergologica* 1958 Suppl 1 187 221

MODIFICATIONS DE LA CIRCULATION PULMONAIRE DANS L'ASTHME ET L'EMPHYSEME L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

par

J. LÉNGRE et J. SCEBAT

(Clinique de Pathologie Expérimentale Hôpital Boucicaut
Faculté de Médecine Paris)

Les troubles de la circulation pulmonaire dans l'asthme ont été l'objet de divers travaux concernant quelques uns l'asthme lui même la plupart les conditions broncho-pulmonaires auxquelles l'asthme se trouve souvent mêlé notamment l'emphyseme pulmonaire

Ces troubles sont actuellement connus Le plus important d'entre eux parait être l'hypertension artérielle pulmonaire dont le mécanisme en dépit de nombreuses études reste controversé le rôle respectif des lésions anatomiques et des troubles fonctionnels des artères et artérioles pulmonaires a été diversement apprécié par les différents auteurs qui se sont préoccupés de la question

Le but de ce travail est de préciser la part de chacun de ces deux processus à l'aide de corrélations entre les données cliniques physiologiques et anatomiques

MATÉRIEL

102 malades atteints d'emphyseme avec ou sans asthme constituent le matériel de cette étude 88 sont des hommes 14 des femmes et leur âge moyen est de 48 ans 4 mois (âges extrêmes 15 ans et 72 ans) Suivant l'étiologie ces malades se répartissent de la façon suivante

- 17 ont des asthmes primitifs datant de l'enfance compliqués plus ou moins tardivement de catarrhe bronchique avec emphyseme
- 85 ont une maladie broncho pulmonaire primitive dont 40 se sont compliquées d'asthme plus ou moins précocement

Ces 102 malades ont subi 116 explorations fonctionnelles circulatoires Suivant l'état clinique dans lequel se trouvaient ces patients au moment du cathétérisme quatre groupes peuvent être distingués

Groupe I : malades sans hypertension artérielle pulmonaire et n'ayant aucun signe passé ou présent d'insuffisance cardiaque 12 explorations

Groupe II : malades sans hypertension artérielle pulmonaire et sans insuffisance cardiaque 35 explorations

Groupe III : malades dont les signes cliniques d'insuffisance cardiaque ont disparu au moment du cathétérisme 39 explorations

Groupe IV : malades ayant au moment de l'exploration des signes cliniques d'insuffisance cardiaque en évolution 30 explorations

La discrimination est aisée entre les groupes I, II et l'ensemble des groupes III et IV. Elle peut être difficile entre les groupes III et IV. En effet, lors du traitement d'une insuffisance cardiaque, la régression des altérations hémodynamiques précède de plusieurs jours la régression des signes cliniques. De sorte qu'un patient dont les signes cliniques d'insuffisance cardiaque sont encore très nets peut avoir, s'il a déjà subi un début de traitement, une amélioration considérable des constantes hémodynamiques. Aussi est-il probable que nombre de cas classés ici dans le groupe IV du fait de leurs signes cliniques appartiennent déjà au groupe III par leurs signes hémodynamiques.

MÉTHODE D'ÉTUDE

Ces explorations circulatoires ont été effectuées selon la technique habituelle (Scebat et collaborateurs). Dans 25 cas, une épreuve d'effort a été pratiquée selon une méthode décrite ailleurs (Bourgain et collaborateurs). Chez 20 malades, le volume sanguin a été mesuré par la méthode de dilution du bleu (technique de Cachera et Barbier). L'action de l'inhalation d'oxygène pur a été étudiée chez 23 malades. L'action d'un vasodépresseur chez 8 patients. Enfin des observations ont été faites au cours de crises d'asthme spontanées (3 malades) ou provoquées par aérosols d'acétylcholine (3 malades).

Ces études hémodynamiques ont été complétées dans 11 cas par une angiocardigraphie visant à préciser l'état de l'arbre artériel pulmonaire.

Une étude anatomique a pu être faite chez 12 des 102 patients explorés. Cette étude limitée à l'examen des artères pulmonaires a été conduite systématiquement de la façon suivante : chaque fragment de lobe prélevé est examiné en notant séparément l'état des artéioles (d'un diamètre inférieur à 100 μ) des petites artères (d'un diamètre compris entre 100 μ et 2 mm) des artères (d'un diamètre supérieur à 2 mm). Sur chaque coupe correspondant à un lobe, vingt vaisseaux de chaque catégorie sont examinés quant aux altérations intimes, médiales ou adventitieles. Ainsi est établi pour cent vaisseaux de chaque catégorie le pourcentage d'artères, de petites artères ou d'artéioles lésées. De plus, le degré de sténose est apprécié par le calcul du rapport $\frac{\text{épaisseur de la paroi}}{\text{diamètre du vaisseau}}$. Un rapport supérieur à 1/5 est considéré anormal.

49905

RÉSULTATS

1° Les résultats hémodynamiques sont résumés dans le tableau I. Ils montrent l'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire progressive de la pression et de la résistance artérielles pulmonaires.

2° Les résultats de l'épreuve d'effort sont résumés dans le tableau II. L'index cardiaque augmente de façon normale sauf au stade IV. La pression artérielle pulmonaire s'élève nettement aux stades II, III et IV. La résistance pulmonaire ne subit d'accroissement important qu'au stade IV.

3° Les résultats de l'épreuve de repos sont résumés dans le tableau III. Ils montrent une chute de la pression artérielle pulmonaire pour les malades du stade II. Aux stades III et IV, la chute de pression s'accompagne d'une diminution de l'index cardiaque.

4° Des angiocardographies ont été prises chez 11 malades. Trois de ces malades appartiennent au groupe I, 3 au groupe II, 2 au groupe III et 3 au

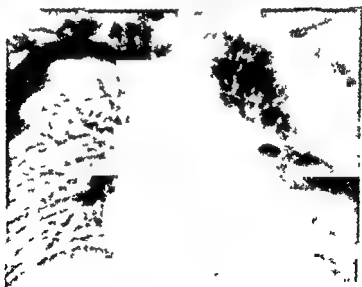


FIG. 1. — Angiocardiographie chez un sujet normal montrant la circulation artérielle pulmonaire. P.A.M. = 12 mm Hg.

groupe IV. Sept clichés (fig. 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8) sont reproduits en regard d'un huitième cliché pris chez un sujet normal (fig. 1). Ces clichés montrent

TABLEAU I

Valeurs de diverses constantes hémodynamiques à l'état basal aux différents stades de l'évolution de la maladie broncho pulmonaire et du cœur pulmonaire chronique

| | CAPACITÉ en cm | | | HÉMATOCRITE | | | VOLUME PLASMA en cm | | | SATURATION ARTÉRIELLE pHÉNOLIQUE | | | INDEX CARD 1 min m ² | | | PCPM mm/ 11g | | | P A P I mm Hg | | | PADM mm/ 11g | | | RAP dm/sec/cm ² sec | | |
|------------|-------------------|-----|-----|-------------|-----|-----|------------------------|------|------|--|-----|-----|------------------------------------|-----|-----|--------------------|-----|-----|------------------|-----|-----|--------------------|-----|-----|-----------------------------------|-----|-----|
| | moy | | max | moy | | max | moy | | max | moy | | max | moy | | max | moy | | max | moy | | max | moy | | max | moy | | max |
| | m | y | | moy | min | max | moy | min | max | moy | min | max | moy | min | max | moy | min | max | moy | min | max | moy | min | max | moy | min | max |
| Normaux | 195 | 153 | 24 | 425 | 375 | 465 | 2600 | 1690 | 3210 | 956 | 911 | 99 | 359 | 220 | 483 | 6 | 115 | 85 | 145 | 1 | 146 | 106 | 205 | | | | |
| Groupe I | 193 | 172 | 254 | | | | | | | 917 | 855 | 98 | 382 | 250 | 795 | 4 | 112 | 6 | 147 | 13 | 127 | 79 | 216 | | | | |
| Groupe II | 212 | 147 | 27 | 484 | 468 | 50 | 2050 | 2040 | 2060 | 876 | 70 | 985 | 310 | 185 | 532 | 4 | 106 | 118 | 161 | 08 | 142 | 130 | 723 | | | | |
| Groupe III | 217 | 246 | 266 | 54 | 508 | 592 | 2426 | 1970 | 2770 | 857 | 601 | 992 | 343 | 186 | 65 | 357 | 357 | 277 | 350 | 08 | 436 | 124 | 850 | | | | |
| Groupe IV | 23 | 156 | 283 | 555 | 528 | 588 | 3250 | 2370 | 4050 | 744 | 433 | 934 | 396 | 206 | 721 | 4 | 38 | 206 | 63 | 76 | 517 | 186 | 108 | | | | |

PAI = Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne
 PCI M = Pression Capillaire Pulmonaire Moyenne
 IADVI = Pression Artérielle Droite Moyenne
 RAI = Résistance Artérielle Pulmonaire

M = moyenne
 Min = minimum
 Max = maximum

TABLÉAU II

Action de l'effort sur les diverses constantes hémodynamiques selon les divers stades évolutifs de la maladie broncho pulmonaire et du cœur pulmonaire chronique

| | | NOUVEAU DES CAS | P.A.P.M. mm de mercure | SAT ART. PÉRIPH. en | INDEX CARDIAQUE | | M.A.P. dynes cm ⁻² s.c. |
|------------|-----|--------------------|---------------------------|------------------------|---------------------|------------|---------------------------------------|
| | | | | | l mm m ² | Augm p 100 | |
| Normaux | C | 5 | 12 | 97.2 | 3.49 | 630 | 130 |
| | Eff | | 13 | | | | |
| | Var | | + 8.4 | | | | |
| Groupe I | C | 2 | 10 | 98.8 + 0.8 0.0 | 3 | 605 | 182 |
| | Eff | | 10 | | | | |
| | Var | | 0 | | | | |
| Groupe II | C | 9 | 16 | 89.7 | 3.4 | 620 | 235 |
| | Eff | | 23.6 | | | | |
| | Var | | + 4.5 | | | | |
| Groupe III | C | 13 | 26.6 | 86.0 | 3.3 | 500 | 413 |
| | Eff | | 42.8 | | | | |
| | Var | | + 61 | | | | |
| Groupe IV | C | 2 | 25 | 79.3 | 4.93 | 204 | 263 |
| | Eff | | 40 | | | | |
| | Var | | + 60 | | | | |

C = contrôle Eff = effort ar = variation Augm p 100 = augmentation de l'index c. relative pour 100 cm d'accroissement du métabolisme basal



FIG. 2 — Angiocardiographie chez une asthmatique de 20 ans
Cœur normal P.A.P.M. = 12 mm Hg Aspect sensiblement
normal de la circulation pulmonaire sauf dans le lobe supérieur
gauche où les artères sont moins bien injectées

TABEAU III

*Action de l'oxygène sur la circulation
selon les différents stades du cœur pulmonaire chronique*

| | | NOMBRE DE CAS | SATURATION ART. PÉRIPH. | P.A.P.M. mm Hg | INDEX CARDIAQUE l/mn/m | RÉSISTANCE ART. PULM. dynes/cm sec |
|------------|-----------------------|------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------|--|
| Groupe II | Contrôle | 6 | 82.3 | 24.6 | 2.5 | 640 |
| | Oxygène | | 102.5 | 22.8 | 2.5 | 398 |
| | Variation (p. 100) | | + 24.6 | - 6.5 | 0 | - 37.9 |
| Groupe III | Contrôle | 10 | 80 | 31.1 | 3.48 | 474 |
| | Oxygène | | 101.9 | 27.1 | 3 | 413 |
| | Variation (p. 100) | | + 27.4 | - 12.9 | - 13.8 | - 6.6 |
| Groupe IV | Contrôle | 7 | 76.7 | 36.1 | 4.18 | 535 |
| | Oxygène | | 103 | 31.1 | 2.87 | 549 |
| | Variation (p. 100) | | + 34 | - 13.9 | - 31.4 | + 2.6 |

pour les malades du stade I un aspect sensiblement normal des artères pulmonaires. Pour les malades des trois autres groupes l'aspect filiforme des artères pulmonaires périphériques s'oppose à la dilatation du tronc et des branches proximales de l'artère pulmonaire. Il n'y a pas de différences marquées entre les trois groupes. Chez 6 malades cet aspect filiforme des



FIG. 3 — Angiocardiographie chez une emphyémateuse de 50 ans. Stade initial du cœur pulmonaire chronique. P.A.P.V. = 30 mm Hg. Dilatation du tronc et des branches bilatérales. Mauvaise injection des artères à la périphérie, sauf dans les sommets des deux poumons.

artères pulmonaires périphériques est également réparti à l'ensemble des poumons. chez deux autres il existe des zones où l'aspect de constriction est plus marqué que pour l'ensemble des deux plages pulmonaires.

5° Les résultats des examens anatomiques sont résumés dans le tableau IV. Dans sept cas les altérations intéressent de 5 à 40 % des artères ou des artérioles ; dans cinq cas 50 % ou plus des petites artères ou des artérioles sont lésées.

Dans onze cas sur douze la lésion essentielle est musculaire : il s'agit soit d'hypertrophie de la média des petites artères (fig. 9) soit d'infiltration de cellules musculaires dans l'intima de ces mêmes artères (fig. 10) soit

musculaires. Dans un cas l'adventice est la seule tunique lésée infiltrée de sclérose (fig. 12)



FIG. 4 — Angiocardiographie chez un emphysémateux de 43 ans au stade initial du cœur pulmonaire chronique P A P M 28 mm Hg. Aspect filiforme des artères pulmonaires à la périphérie. Dans le lobe inférieur droit les artères ne sont pratiquement pas injectées.

La sténose des artères lésées s'observe dans neuf cas : la réduction de la lumière n'excède jamais 50 % : encore une telle réduction n'intéresse-t-elle qu'un petit nombre de vaisseaux. La proportion d'artères rétrécies ne dépasse 30 % que dans deux cas (50 % et 80 %). Dans tous les cas, cette sténose relève de l'hyperplasie ou de la métaplasie musculaires.

Les artères d'un calibre supérieur à 2 mm sont rarement indemnes : les lésions, habituellement non sténosantes, consistent en un épaississement de l'intima avec ou sans athérome. Les capillaires ne sont pas altérés, sauf un certain degré de dilatation.

COMMIUNIRIS

1 — Mécanisme de l'hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire compliquant l'emphysème pulmonaire est une hypertension précapillaire elle relève donc nécessairement de



FIG 5 — Angiocardiogramme chez un emphysemateux de 36 ans au stade d'insuffisance cardiaque droite réduite PAPM = 35 mm Hg Absence d'injection des artères pulmonaires à la périphérie des lobes

12 mm ...
c.
na

a) FACTEURS ANATOMIQUES

Proportion d'artères altérées était inférieure à 50 % Dans ...
contre cette proportion était égale ou supérieure à 50 %

Les confrontations entre données anatomiques et physiologiques (tableau IV) fournissent les renseignements suivants

- Sur 4 cas où la pression artérielle pulmonaire mesurée au stade III était inférieure à 25 mm de mercure trois fois le pourcentage de petites artères ou d'artérioles lésées est inférieur à 30 %
- Dans 4 cas où la pression artérielle pulmonaire mesurée au stade III est supérieure à 25 mm de mercure trois fois le pourcentage d'artères ou d'artérioles lésées atteint ou dépasse 60 %
- Dans 4 cas enfin où la pression artérielle pulmonaire mesurée au stade de l'insuffisance cardiaque était supérieure à 45 le pourcentage d'artères lésées atteint deux fois 70 % mais deux fois reste inférieur à 40 %



FIG 5 — Angiocardiographie chez un emphysemateux de 52 ans
Cœur pulmonaire chronique réduit P A P M = 28 mm Hg Absence
d'injection des artères pulmonaires périphériques sauf dans la partie
moyenne des deux plagues pulmonaires

Ces données quoique restreintes permettent cependant de conclure que le niveau de la pression artérielle pulmonaire une fois l'insuffisance cardiaque réduite dépend en partie de l'extension des lésions pulmonaires. C'est à dire qu'au stade III la pression artérielle pulmonaire reste relativement élevée si les lésions anatomiques sont étendues. Si ces lésions sont minimes la pression peut redevenir subnormale. Au contraire au stade IV le niveau de l'hypertension peut être le même pour deux malades dont

TABLEAU IV

Étude anatomique des petites artères et des artérioles dans douze cas de cœur pulmonaire chronique

| PETITES ARTÈRES DE 2 mm à 100 µ | | | | | ARTÉRIOLES < 100 µ | | | | | PAPM | ÉTAT FONCT | | |
|---------------------------------|---------|-----|-----|--------|--------------------|-----|----------|-----|-----|------|---------------|--------|------|
| INT | MED | ADV | THR | STÉNOS | | INT | MED | ADV | THR | | | STÉNOS | |
| | | | | 1 | 2 | | | | | 1 | 2 | | |
| MIAR | M 50 | N | ± | 0 | 20 | 30 | EL 90 | 0 | / | 0 | 0 | 18 | INDR |
| SILA | M 20 | N | N | + | 20 | 20 | N | 0 | / | 0 | 0 | 22 | INDR |
| BIG | + | + | N | 0 | 0 | 0 | N | 0 | N | 0 | 0 | 22 | INDR |
| PALL | + | N | N | 0 | 20 | 20 | + | + | N | 0 | 30 | 24 | INDR |
| PIR | N | + | ± | 0 | 0 | 0 | + | + | N | 0 | 30 | 27 | INDR |
| GUIL | M 30 | + | N | 0 | 30 | 30 | + | 0 | N | 0 | 20 | 31 | INDR |
| LEP | N | + | + | + | 20 | 80 | N | 0 | + | 0 | 0 | 37 | INDR |
| HAL | M 20 | N | ± | 0 | 20 | 20 | N | + | N | 0 | 30 | 48 | INDR |
| ROU | N | + | N | + | 20 | 30 | N | + | N | + | 30 | 45 | INDF |
| RAF | M 70 | + | ± | + | 20 | 40 | + | + | N | 0 | 20 | 50 | INDF |
| GOR | M 30 | + | ± | + | 20 | 30 | + | + | N | 0 | 30 | 52 | INDE |
| OUF | N | 0 | + | ± | 0 | 0 | N | 0 | + | 0 | 0 | 57 | INDE |

Int. = int ma MED = méd x ADV = advent ce THR = thrombose
pourcent ge d artères ou d artères artérisées x VIO = int plaques musculaires dans l'int ma
laire PAPM = 1 si on Artère elle Pulmonaire Moyenne (en mm) artères de mètre / C'est fonction = Etat fonctionnel au moment de la n sur de pires on

l'extension des lésions varie du simple au double. Ce fait suggère à ce stade le rôle prédominant d'un facteur surajouté.

De telles notions conduisent à distinguer deux groupes anatomo-cliniques. Pour l'un de ces groupes, les lésions anatomiques discrètes n'ont qu'un rôle secondaire dans la genèse de l'hypertension artérielle pulmonaire. Dans



FIG 7 — Angiocardiogramme chez un emphysemateux de 53 ans au stade du cœur pulmonaire chronique évolutif P.A.P.M. = 43 mm Hg. Mauvaise injection des artères pulmonaires périphériques à gauche, absence d'injection à droite.

l'intervalle des poussées d'insuffisance cardiaque, les diverses constantes hémodynamiques tendent vers la normale. Pour le deuxième groupe, l'extension de l'atteinte artérielle ou artériolaire semble commander en partie l'évolution de la maladie en laissant persister, dans l'intervalle des crises, des perturbations hémodynamiques importantes.

Une telle distinction a été établie par Cournaud. Pour cet auteur, les deux formes évolutives tiennent à des différences à la fois dans la structure des lésions et dans la maladie pulmonaire causale. Or ici, les lésions sont presque toutes du type musculaire ; il ne s'agit de fibrose que dans un seul cas. D'autre part, ces deux formes anatomo-cliniques ne se distinguent ni

par une plus grande durée d'évolution ni par le plus grand âge des malades ni par des différences dans les perturbations fonctionnelles respiratoires. En effet tous les malades étudiés dans ce travail ont une forte hypoxie lors des phases évolutives et les explorations fonctionnelles respiratoires fournissent des données identiques aussi bien pour les malades dont la pression artérielle



FIG. 8 — Angiocardiographie chez un emphysémateux de 49 ans au stade du cœur pulmonaire chronique évolutif P A P M = 45 mm Hg. Les artères pulmonaires périphériques sont extrêmement grêles et presque invisibles dans deux plages pulmonaires.

modérément élevée que pour ceux dont la pression diminue fortement dans l'intervalle des poussées.

Le tableau V donne les valeurs moyennes et extrêmes obtenues pour certaines constantes respiratoires chez quinze malades de cette étude. Un des malades ainsi exploré avait à l'examen anatomique une hypertrophie de la media intéressant 90 % des petites artères.

•••

Le mode d'action des lésions anatomiques sur la circulation pulmonaire ne semble pas tenir à la réduction de la capacité du lit artériel. En effet la réduction de la lumière des vaisseaux ne dépasse jamais 50 % et la proportion d'artères sténosées n'atteint 80 % que dans un cas. Ainsi la réduction



Fig. 9 — Hypertrophie de la média d'une artère musculaire

Pas de sténose $\left(\text{Rapport} \frac{\text{paroi}}{\text{Diamètre artère}} = \frac{1}{5} \right)$

Homme de 42 ans P A P M — 46 mm de Hg au cours d'une insuffisance cardiaque évolutive

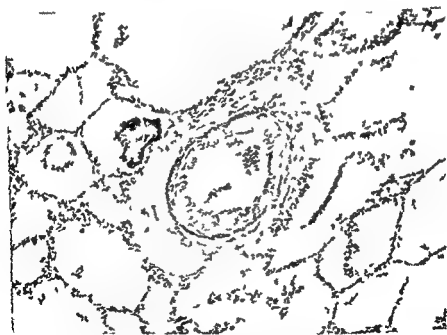


Fig. 10 — Épaississement de l'intima d'une artère. Métaplasie musculaire (fibres colorées en rouge par le trichrome de Masson)

Pas de sténose $\left(\text{Rapport} \frac{\text{paroi}}{\text{Diamètre artère}} = \frac{1}{7} \right)$

Homme de 53 ans P A P M — 111 mm Hg lors d'une phase régressive de l'insuffisance cardiaque



FIG. 11. — Les ovins artériola res

En haut : artériole légèrement sténosée avec présence de cellules musculaires entre deux lamelles élastiques

En bas : chez le même sujet il existe deux lamelles élastiques (au lieu d'une seule normalement) mais les fibres musculaires sont absentes (concerne le même sujet que la figure 9)

tion totale du lit artériel atteint elle au maximum 30 %. Une telle réduction du lit artériel pulmonaire est insuffisante à entraîner une hypertension artérielle (Haggart et Walker)

Ces lésions agissent surtout en diminuant la distensibilité des artères (Mounsey et collaborateurs). La réduction de distensibilité relève surtout de l'hyperplasie ou de la métaplasie musculaire lésion très fréquente (11 fois

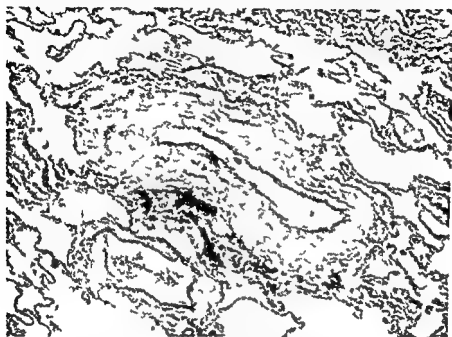


FIG. 12 — Lésions adventitielles

Deux artères musculaires avec infiltration scléreuse de l'adventice n'entraînant pas de sténose 70 des artères sont intéressées. L'adventice des artérioles est pratiquement normale. Homme de 51 ans P.A.P.M. = 57 mm Hg deux heures avant la mort.

sur 12 dans cette série) et dont la constance a été déjà soulignée par Liebow et collaborateurs. Le rôle de la sclérose adventitielle reste très secondaire sauf dans un seul cas où elle constitue l'unique lésion.

Ainsi l'étude anatomique confrontée aux données physiologiques permet de retenir le rôle des lésions anatomiques dans l'évolution du cœur pulmonaire. Mais ce rôle est modeste et ne saurait expliquer les modalités évolutives des poussées du cœur pulmonaire chronique.

TABLEAU V

*Étude fonctionnelle respiratoire chez quinze malades
avec cœur pulmonaire chronique par emphyseme*

| | SUJETS NON TAUX (8) | C P C (15 SUJETS EXAMINÉS.) | |
|--|------------------------|--------------------------------|---------------|
| | | moyenne | extrêmes |
| Capacité vitale | 4 620 cc | 2 526 | 1 655 - 2 900 |
| Volume résiduel | 1 889 cc | 2 998 | 2 100 - 4 300 |
| Volume résiduel | 25 | 51.1 | 45 - 65 |
| Capacité totale | | | |
| Capacité respiratoire maxima (l/mn) | 135 | 33 | 18 - 59 |
| CPUE | 70 | 38.7 | 21 - 54 |
| Capacité vitale | | | |

b) FACTEURS FONCTIONNELS

Le fait le plus remarquable apporté par les confrontations cliniques et physiologiques est l'amélioration de toutes les altérations hémodynamiques lorsqu'une insuffisance cardiaque est réduite par le traitement. Le fait a été souligné à plusieurs reprises (Mounsey et collaborateurs, Cournaud, Harvey et collaborateurs). L'étude du tableau I montre la réduction de l'insaturation artérielle systémique, de la pression artérielle pulmonaire (27.1 %) (fig. 12) de l'index cardiaque.

On a pu comparer globalement les valeurs moyennes obtenues pour l'ensemble des malades de deux groupes : on compare les données obtenues chez le même patient exploré à deux stades différents. C'est ce que montre le tableau VI étudiant les résultats obtenus chez six patients explorés successivement aux stades III et IV.

TABLEAU VI

*Données fournies par l'exploration circulatoire
chez six patients cathétérisés successivement aux stades IV et III*

| | STADE I | STADE III | VARIATION |
|--|---------|-----------|-----------|
| Sat Art Systém | 60.8 / | 8.9 / | + 36.4 / |
| PAPM (mm Hg) | 52 | 26 | - 50 |
| RAP (dyne/cm ² /sec) | 823 | 397 | - 52 |
| S A t Systém = Saturation oxygénée du sang artériel systémique P A P M = Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne R A P = Résistance Artérielle Pulmonaire | | | |

Sur l'ensemble de ces six cas le débit cardiaque augmente trois fois (303 % en moyenne) et diminue trois fois (31 % en moyenne) lors de la réduction de l'insuffisance cardiaque. Ainsi dans la moitié des cas seulement la diminution du débit cardiaque joue concurremment avec la chute de résistance artérielle pulmonaire pour déterminer la chute de pres

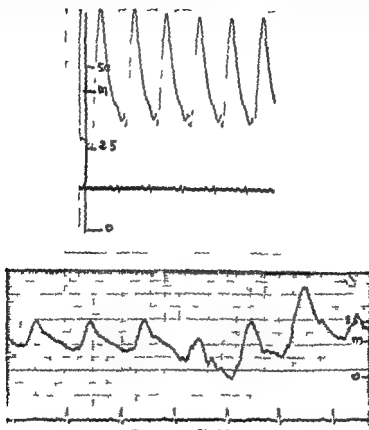


FIG. 13 (a) — Malade explore successivement au stade de l'insuffisance cardiaque évolutive (courbe du haut) et réduite (courbe du bas)

sion. Dans les autres cas seule la chute des résistances joue puisque le débit cardiaque s'élève lors de la disparition des signes d'insuffisance cardiaque.

Cette notion d'une diminution du débit cardiaque au stade de l'insuffisance cardiaque paraît en contradiction avec les données habituellement admises (Cournand, Harvey, McMichael). En réalité de pareils faits ont été signalés par Fowler et collaborateurs qui trouvent généralement des index cardiaques bas. Fishman et Richards admettent cette éventualité au stade terminal du cœur pulmonaire chronique. Il convient de souligner cependant que dans cette série les faibles débits cardiaques calculés au stade IV ne correspondent pas à une phase terminale de l'évolution : tous les malades ainsi explorés survivent encore.

L'accroissement de la capacité oxygénée (ou de l'hématocrite) ■ été considéré comme facteur adjuvant dans la genèse de l'hypertension artérielle pulmonaire. C'est en réalité un facteur inconstant car si pour l'ensemble des cas la capacité diminue du stade IV au stade III dans la série

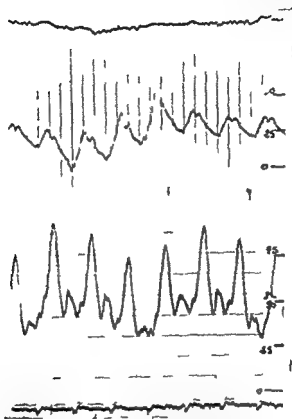


FIG 13 (b) — Malade exploré successivement après la régression d'une poussée d'insuffisance cardiaque (courbe du haut) et au cours d'une seconde poussée (courbe du bas)

des six patients soumis à deux explorations successives la capacité varie diversement dans l'un ou l'autre sens

Ainsi la confrontation clinico physiologique au cours des poussées ■ insuffisance cardiaque montre que dans la genèse de l'hypertension artérielle pulmonaire compliquant l'emphyseme pulmonaire les elevations du volume globulaire et du débit cardiaque sont inconstantes ces facteurs sont contingents. Même lorsqu'ils existent ils sont insuffisants à rendre compte à eux seuls de l'hyperpression artérielle pulmonaire. Par contre l'accroissement de la résistance artérielle pulmonaire est un facteur constant prédominant et souvent exclusif. Mais la réversibilité de cette augmentation de la

résistance affirme qu'elle relève non de lésions anatomiques mais d'une vaso constriction (Fishman et Richards)

Cette notion est confirmée par l'action des hypotenseurs sur la pression artérielle pulmonaire. Huit malades ont subi l'injection d'un vaso dépresseur (protoveratrine six cas hexaméthonium un cas hydralazine un cas). Les résultats sont résumés dans le tableau VII.

La baisse de la pression artérielle pulmonaire est constante : elle est associée à une forte diminution des résistances artérielles pulmonaires (-30%) plus importante que la chute de débit cardiaque d'ailleurs inconstante.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Fowler et collaborateurs utilisant le tétraéthylammonium. Ils diffèrent de ceux rapportés par Sancetta avec l'hexaméthonium. Pour cet auteur les baisses de pression sont dues à la chute du débit cardiaque.

TABLEAU VII

Action des vasodépresseurs dans huit cas de cœur pulmonaire chronique à différents stades

| | CONTRÔLE | VASODÉPRESSEURS | VARIATIONS |
|--|----------|-----------------|------------|
| P.A.P.M. (mm Hg) | 27 | 16 | - 41 |
| I.C. (l/min/m ²) | 3.22 | 2.83 | - 12.2 |
| R.A.P. (dynes/cm ² /s) | 645 | 452 | - 30 |
| P.A.P.M. — Pression artérielle pulmonaire moyenne I.C. — Index cardiaque R.A.P. — Résistance artérielle pulmonaire | | | |

Enfin, et collab. forme de portion des lésions anatomiques sténosantes lorsqu'elles existent. Cet aspect filiforme est notable mais habituellement moins marqué au stade initial du cœur pulmonaire chronique. Il semble être moins accentué au stade III qu'au stade IV.

a) ROLES RESPECTIFS DES LÉSIONS ANATOMIQUES ET DE LA VASO CONSTRICTION

Les lésions anatomiques lorsqu'elles atteignent plus de 50 % des artères expliquent la persistance de l'hypertension artérielle pulmonaire dans l'intervalle des poussées. Même lorsqu'elles n'intéressent qu'une por-

tion sur
ation
tante
varie
lon
observe chez les sujets normaux. Ces faits semblent traduire une adaptation

insuffisante du lit artériel pulmonaire à un accroissement du débit (Fishman et Richards)

Le facteur anatomique ne joue qu'un rôle secondaire dans la pathogénie des poussées évolutives. L'élévation du débit cardiaque très inconstante ne dépasse pas au maximum 28 % et rend compte imparfaitement de l'élévation de pression.

La vaso-constriction artérielle ou artériolaire joue au contraire un rôle de premier plan dans le déterminisme des poussées évolutives (Fishman et Richards). On en juge sur l'élévation de la résistance artérielle pulmonaire. Elle intervient au 1^{er} au cours de certaines épreuves d'effort : dans 9 cas sur 21 la résistance artérielle pulmonaire s'élève et dans 5 de ces 9 cas le débit cardiaque ne subit pas de variation. De tels faits ont été observés par Hickam et Cargill et par Riley et collaborateurs.

La vaso-constriction enfin joue un rôle certain au cours des crises d'asthme. La crise d'asthme entraîne constamment une hypertension pulmonaire même dans les broncho-pneumopathies bien tolérées. Chez les malades en insuffisance cardiaque elle détermine un surcroît d'hypertension (de 30 à 56, de 51 à 70 et de 50 à 80 mm de mercure respectivement dans trois cas). Par contre, le débit cardiaque ne varie pas. Il est donc évident que dans ces cas la vaso-constriction artériolaire est seule en cause. Les aérosols d'aminophylline ramènent la pression artérielle pulmonaire à son niveau initial. Buhr a obtenu des résultats semblables avec des aérosols d'aleudrine.

2 — Genèse de la vasoconstriction artérielle pulmonaire

Experimentalement Von Euler et Liljestrand chez l'animal, Motley et collaborateurs chez l'homme ont montré que l'inhalation de mélanges gazeux pauvres en oxygène entraîne une élévation de la pression artérielle pulmonaire. La figure 14 montre que chez un même patient toute élévation de la pression artérielle pulmonaire au cours de poussées évolutives s'accompagne d'une baisse de la saturation oxygénée du sang artériel systémique. La figure 15 établie pour l'ensemble des 102 malades de ce travail montre l'existence de faits semblables.

faits semblables

Cependant l'action de l'oxygène sur la circulation pulmonaire fournit des résultats discordants en apparence : en effet à tous les stades de l'évolution l'inhalation d'oxygène pur entraîne un accroissement de saturation oxygénée artérielle systémique ainsi qu'une chute de pression artérielle pulmonaire d'importance très variable. Par contre l'action sur le débit cardiaque et les résistances varie suivant le stade évolutif (tableau III). Au stade initial du cœur pulmonaire chronique les résistances artérielles pulmonaires diminuent fortement sans variation appréciable du débit cardiaque ; au stade de l'insuffisance cardiaque débit et résistances diminuent parallèlement ; au stade de l'insuffisance cardiaque évolutive le débit cardiaque subit une diminution nette (— 31,4 %) alors que les résistances s'élèvent. Wilson et collaborateurs ont obtenu des résultats comparables.

Ces faits ainsi que la constatation de larges variations individuelles (fig. 15) en l'absence de différences anatomiques significatives suggèrent

qu'un autre processus peut s'associer à l'anoxie dans le déterminisme de l'hypertension artérielle pulmonaire. En effet, la correction de l'hypoxie par l'oxygénothérapie ne supprime pas toujours la hypertension artérielle pulmonaire.

admettent le rôle aggravant de la rétention de CO_2 sur l'hypertension artérielle pulmonaire. Expérimentalement d'ailleurs l'hypercapnie détermine une hypertension artérielle pulmonaire (Duke, Von Euler et Liljestrand). Une telle hypothèse expliquerait les résultats fournis par l'inhalation d'oxy

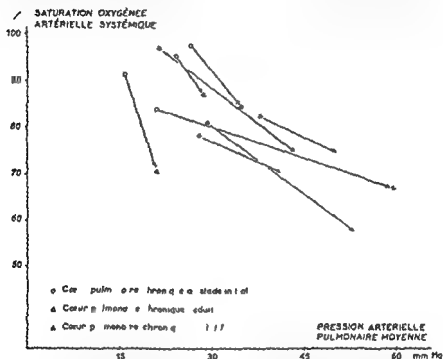


FIG. 14. — Confrontations entre la pression artérielle pulmonaire et la saturation oxygénée du sang artériel systémique chez 8 malades observés à deux stades différents de leur cœur pulmonaire chronique.

gène. Au stade initial du cœur pulmonaire chronique la rétention de CO_2 est minime, la correction de l'hypoxie n'aggrave pas cette rétention et entraîne la diminution des résistances. Au stade de l'insuffisance cardiaque évolutive au contraire la rétention de CO_2 est majeure. La correction de l'hypoxie réduit la ventilation et accroît l'hypercapnie (Taqui, Mounsey et collaborateurs). De ce fait la vasoconstriction persiste. Dans ces conditions la baisse de pression artérielle pulmonaire relève exclusivement de la diminution du débit cardiaque.

Que l'hypoxie détermine la vasoconstriction isolément ou associée à

ganglion cervical moyen supprime l'hypertension artérielle pulmonaire.

déclenchée par l'anoxie chez le chien. Peters et Roos ont montré d'autre part l'accroissement unilatéral de résistance lorsqu'un des deux poumons est ventilé avec de l'azote. Il est possible que ces réflexes vaso-constricteurs sollicités par les variations pathologiques de la fonction respiratoire (asthme surinfection) ou par l'effort constituent le stimulus de l'hyperplasie ou de la métaplasie musculaire. Ainsi s'expliquerait la genèse des lésions les plus fréquemment rencontrées. Par contre la sclérose adventitielle ne saurait répondre à une telle pathogénie. Elle semble être la conséquence de lésions inflammatoires liées à l'évolution de l'infection broncho-pulmonaire.

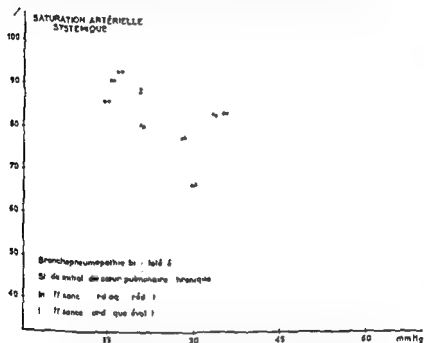


FIG. 15 — Confrontations entre la saturation oxygénée du sang artériel systémique et la valeur de la pression artérielle pulmonaire moyenne chez 95 malades atteints de maladie broncho-pulmonaire chronique

RÉSUMÉ

D'une étude physiologique portant sur 102 malades atteints d'emphysème avec ou sans asthme et de l'étude anatomique faite chez douze de ces malades on peut tirer les conclusions suivantes :

L'hypertension artérielle pulmonaire relève primitivement dans la plupart des cas de l'hypoxie associée ou non à l'hypercapnie. Cette hypoxie détermine une vaso-constriction réflexe des petites artères et des artérioles pulmonaires. La répétition de cette vaso-constriction finit par entraîner une hyperplasie ou une métaplasie musculaire. Dès lors l'évolution de l'hypertension artérielle pulmonaire dépend de deux facteurs :

— la vaso constriction liée à l'anoxie et par conséquent en rapport avec le degré d'emphysème

— l'extension des lésions artérielles pulmonaires

Lorsque les lésions anatomiques sont rares et discrètes l'évolution est fonction des poussées de la maladie broncho pulmonaire. Si ces poussées sont totalement réductibles la pression artérielle pulmonaire reprend dans les phases intercalaires une valeur sensiblement normale. Dans le cas contraire une hypertension d'un degré variable persiste entre les poussées.

Lorsque les lésions anatomiques presque toujours musculaires (11 fois sur 12) sont importantes l'extension des poussées d'hypertension

Mais dans les phases élevées malgré la cor

rection de l'hypoxie du fait de la réduction de distensibilité des artères pulmonaires

SUMMARY

The physiological study of 102 patients suffering from emphysema with or without chronic asthma as well as anatomical investigation of 12 cases, enable us to draw the following conclusions

Pulmonary arterial hypertension originally depends in almost all cases on hypoxia associated or not with hypercapnia

Hypoxia brings about a vasoconstrictor reflex of the pulmonary small arteries and arterioles

The recurrence of this vasoconstriction finally causes hyperplasia or muscular metaplasia. From then on pulmonary arterial hypertension depends on two factors

— vasoconstriction linked to anoxia and therefore dependant on the degree of emphysema

— the extent of the damage done to pulmonary arterioles

When the anatomical lesions are few and slight the development is related to the paroxysms of the broncho pulmonary disease

When paroxysms are totally reducible pulmonary arterial pressure almost returns to normal during intermediate states. Otherwise hypertension of variable degree persists between the paroxysms

When the anatomical lesions almost always muscular affect a large percentage of the arteries paroxysms of pulmonary arterial hypertension remain dependant on the degree of hypoxia. But during intervals arterial pressure remains moderately high despite the effect of hypoxia on account of the diminished distensibility of pulmonary arteries

ZUSAMMENFASSUNG

Physiologische Studien an 102 an Emphysem leidenden Patienten mit oder ohne Asthma sowie anatomische Erforschung von 12 Fällen ergeben uns folgende Schlüsse zu ziehen

Arterielle pulmonare Hypertonie hängt ursprünglich fast in allen Fällen von Hypoxie ab die mit Hyperkapnie vergesellschaftet sein kann

Hypoxie verursacht einen vaso konstriktorischen Reflex der kleinen Lungenarterien und arteriolen

Die Wiederholung dieser Vasokonstriktion bringt schliesslich Hyperplasie oder muskuläre Metaplasie mit sich Von da an hängt die arterielle pulmonare Hypertonie von 2 Faktoren ab

— Mit Anoxie verbundener Vasokonstriktion und daher vom Grad des Emphysems

— dem Ausmass des Schadens an den Lungenarteriolen

Wenn anatomische Läsionen selten und nur leicht sind hängt die Entwicklung mit den Anfällen der broncho pulmonaren Erkrankung zusammen

Wenn es gelingt die Anfälle völlig zu kupieren kehrt der pulmonare Arteriendruck in den anfallsfreien Perioden zur Norm zurück Anderen falls bleibt Hypertonie von variabler Höhe zwischen den Anfällen bestehen

Wenn die anatomischen zum Grossteil muskulären Läsionen einen grossen Prozentsatz der Arterien befallen haben bleiben die Anfälle arterieller pulmonaler Hypertonie vom Grad der Hypoxie abhängig Aber während der Intervalle bleibt der Arteriendruck massig hoch trotz der Hypoxieschutzvorrichtung wegen der verminderten Ausdehnbarkeit der Lungenarterien

RESUMEN

El estudio fisiológico de 102 pacientes de enfisema con o sin asma y el estudio anatómico realizado en 12 de estos enfermos permite deducir las siguientes conclusiones

La hipertensión arterial pulmonar indica en la mayoría de los casos la existencia de una hipoxia asociada o no a hipercapnia Esta hipoxia determina una vasoconstricción refleja de las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares La repetición de esta vasoconstricción termina por producir una hiperplasia o una metaplasia musculares Desde ese momento la evolución de la hipertensión arterial pulmonar depende de dos factores

— la vasoconstricción vinculada a la anoxia y por consiguiente en relación con el grado de enfisema

— la importancia de las lesiones arteriales pulmonares

Cuando las lesiones anatómicas son raras y reducidas la evolución es función de las recidivas de la enfermedad broncopulmonar Si estas recidivas son totalmente reducibles la presión arterial pulmonar vuelve a su

En caso contrario persiste una hiper

casa siempre musculares (11 casos sobre 12) interesan a un elevado porcentaje de arterias los episodios de hipertensión arterial continúan vinculados al grado de hipoxia pero en las fases intermedias la presión arterial se mantiene moderadamente elevada no obstante la corrección de la hipoxia debido a la menor distensibilidad de las arterias pulmonares

BIBLIOGRAPHIE

- BORDEN (C W) WILSON (R M) EBERT (R V) et WELLS (H S) *Pulmonary hypertension in chronic pulmonary emphysema* Am J Med 1950 8 701
- BOLIGAIN (R H) SCEBAT (L) KREMER (R) LENÈGRE (J) et DAMIEN (J) *L'épreuve d'effort au cours du cathétérisme des catèdes droites chez l'homme* Acta Cardiol 1955 10 537
- BLHR (G) *Über den Einfluss der Aludrin Aerosol Inhalation und die Druckverhältnisse in der Arteria pulmonalis beim Menschen* Zeitsch Kreislauff 1953 42 669
- CACHERA (R) et BARDIER (I) *L'épreuve jumelée au rhodanate de sodium et au bleu* Chicago Paris Med 1942 32 39
- COURNAND (A) *Some aspects of the pulmonary circulation in normal man and in chronic cardiopulmonary diseases* Circulation 1950 2 641
- DUKE (H N) *Action of carbon dioxide on isolated perfused dog lungs* Quart J Exp Physiol 1949 35 25
- FISHMAN (A P) et RICHARDS (D W) *The management of cor pulmonale in chronic pulmonary disease with particular reference to the associated disturbances in the pulmonary circulation* Amer Heart J 1956 52 149
- FOWLER (N O) WESCOTT (R N) HALPERSTEIN (V D) SCOTT (R C) et MCGUIRE (J) *Observations on autonomic participation in pulmonary arteriolar resistance in man* J Clin Invest 1950 29 1387
- FOWLER (N O) WESCOTT (R N) SCOTT (R C) et HESS (E) *The cardiac output in chronic cor pulmonale* Circulation 1952 6 888
- GILROY (J C) WILSON (R M) et VERNON (H) *On the relationship of pulmonary hypertension to anaemia in cases of respiratory disease with cor pulmonale* South African J Med Sc 1951 56 1
- HAGGART (G E) et WALKER (A M) *The physiology of pulmonary embolism as disclosed by quantitative occlusion of the pulmonary artery* Arch Surg 1923 6 764
- HARVEY (R M) FEURER (M I) WEST (J R) et COUNNAND (A) *The influence of chronic pulmonary disease on the heart and circulation* Am J Med 1951 20 719
- HICKAM (J B) et CARGILL (W H) *Effect of exercise on cardiac output and pulmonary arterial pressures in normal persons and in patients with cardiovascular disease and pulmonary emphysema* J Clin Invest 1948 27 10
- LENÈGRE (J) MAURICE (P) et SCEBAT (L) *Les stades initiaux du cœur pulmonaire chronique* Acta Cardiol 1954 9 314
- LENÈGRE (J) MAURICE (P) SCEBAT (L) HATT (P Y) et JACQUOT (R) *Le cœur des asthmatiques* Rapport au 2^e Congrès International de l'asthme Paris l'Expansion Scientifique Française 1950 149
- LIEBOW (A A) LORING (W E) et FELTON (W) *The musculature of the lungs in chronic pulmonary disease* Am J Path 1953 29 885
- McMICHAEL (J) *Heart failure of pulmonary origin* Edinburgh Med J 1948 55 65
- MILLER (D R) FOWLER (W S) et HOLMHOLOZ (F H) *The relationship of arterial hypoxemia to disability and to cor pulmonale with congestive failure in patients with chronic pulmonary emphysema* Proc Staff Meet Mayo Clin 1953 28 737
- MOTLEY (H L) COUNNAND (A) WERKO (L) HIRNHELSTEIN (A) et DRESDALE (D) *The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man* Am J Physiol 1947 150 315
- MOUNSEY (J P D) RITZMAN (L W) SELVERSTONE (N J) BRISCOR (W A) et McLEMORE (G A) *Circulatory changes in severe pulmonary emphysema* Brit Heart J 1952 14 153
- PETERS (R M) et ROOS (A) *Effect of unilateral nitrogen breathing upon pulmonary blood flow* Am J Physiol 1952 171 250

- SANCETTA (S. M.) *Acute hemodynamic effects of hexamethonium in patients with emphysematous pulmonary hypertension* Am Heart J 1955 49 501
- SCHERAT (I.), LÉNIGRE (J.), RANON BITNER (B.), BENCHIMOL (E.) et DAMIEN (J.) *Etude des ga₂ du sang et du débit cardiaque dans les différents types de cardiopathies* Arch Mal Coeur 1953 46 18
- STROUD (R. C.) et RAIN (H.) *The effect of low oxygen upon the resistance to pulmonary blood flow* Am J Med Sc 1953 225 108
- TAQUINI (A. C.), TASCIOLO (J. C.), SUAREZ (J.) et RECHIODI (H.) *Respiration and circulation in pulmonary anoxemia* Arch Int Med 1948 82 534
- VON FLER (U. S.) et LILJESTRAND (G.) *Observations of the pulmonary arterial blood pressure in the cat* Acta Physiol Scand 1946 12 301
- WILSON (R. H.), MOSETH (W.) et DENNEY (M. E.) *The effects of breathing 99.6 oxygen on pulmonary vascular resistance and cardiac output in patients with pulmonary emphysema and chronic hypoxia* Ann Int Med 1955 42 629
- YU (P. M. G.), LOVEJOY (T. W. Jr), JOOS (H. A.), NYE (R. E.) et MCCANN (W. S.) *Studies of pulmonary hypertension*
I. *Pulmonary circulatory dynamics in patients with pulmonary emphysema at rest* J Clin Invest 1953 32 130
- RILEY (R. L.), HIMMELSTEIN (A.), MOTLEY (H. L.), WEINER (H. M.) et COURNAND (A.) *Studies of the pulmonary circulation at rest and during exercise in normal individuals and in patients with chronic pulmonary disease* Am J Physiol 1948 152, 372

MODIFICATIONS CIRCULATOIRES CONSÉCUTIVES AUX ÉTATS D'ANOXÉMIE CLINIQUES ET EXPÉRIMENTAUX

par

JEAN LEQUIME

(Département de Cardiologie de l'Hôpital St Pierre
Université de Bruxelles (Belgique))

Von Euler et Iljestrand ont montré en 1946 que l'on pouvait observer une élévation de la pression artérielle pulmonaire chez les chats à qui l'on faisait respirer une atmosphère pauvre en oxygène. Motley, Cournaud et coll (1947) devaient confirmer ces constatations chez l'homme. Par ailleurs, on sait que la pression artérielle pulmonaire est plus élevée chez les sujets vivant aux hautes altitudes que chez ceux habitant au niveau de la mer. En règle habituelle, l'hypertension artérielle rencontrée dans des conditions pathologiques ou expérimentales s'accompagnant d'anoxémie est d'autant plus importante que la désaturation oxygénée du sang artériel est considérable (fig. 1). Les mécanismes par lesquels l'anoxémie élève la pression artérielle pulmonaire ont fait l'objet de nombreuses recherches mais restent en core conjecturaux. Fishman et coll (1952) ont pu démontrer que l'anoxémie entraînait un accroissement significatif du débit cardiaque; celui-ci est toutefois insuffisant pour rendre compte à lui seul de l'hypertension pulmonaire observée. Une augmentation éventuelle de la masse sanguine intra-pulmonaire a parfois été invoquée pour expliquer cette hypertension; les techniques utilisées pour une telle détermination restent assez peu précises et ont donné des résultats contradictoires. Salonikidis (1958) a noté un accroissement

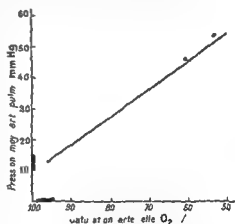


FIG. 1 — Influence de l'anoxémie sur la pression artérielle pulmonaire

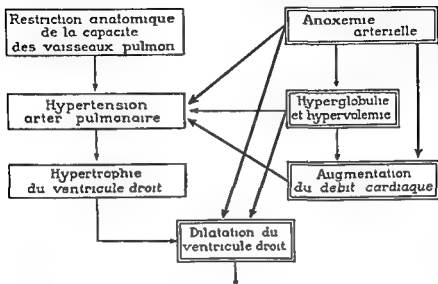
tres net du volume sanguin central dans des états s'accompagnant d'une hypoxémie artérielle accentuée pour Cournand (1957) par contre les variations mises en évidence dans des conditions similaires ne sont pas significatives. Une observation pleine d'intérêt a été faite par Cournand : l'effet de l'anoxémie sur la pression artérielle pulmonaire reste le même avant et après sympathectomie bilatérale étendue : ce fait fut démontré chez un patient porteur d'une maladie de Raynaud et soumis à l'intervention chirurgicale : il apparaît par conséquent que l'effet hypertenseur de l'hypoxie est indépendant du système sympathique. On a parfois émis l'hypothèse que l'hypoxie agirait par un réflexe alvéolo vasculaire n'empruntant pas le système autonome et produisant un accroissement des résistances vasculaires pulmonaires s'appuyant sur des expériences très ingénieuses. Cournand a pu rejeter d'une façon décisive cette façon de voir (1955). De récentes recherches poursuivies par l'Ecole de Cournand sont particulièrement pénétrantes et ont permis une approche nouvelle de ce problème : l'infusion intra artérielle pulmonaire d'acétylcholine provoque une chute significative des pressions préalablement élevées par l'hypoxie : ceci s'observe sans modifications nouvelles du débit cardiaque accru par l'hypoxie ou de la pression capillaire pulmonaire : de plus on ne note aucune variation de la pression artérielle périphérique : étant donné la rapide inactivation de l'acétylcholine par la cholinestérase. Le segment vasculaire sur lequel agit l'acétylcholine reste inconnu. Ces constatations sont d'un grand intérêt : elles montrent : 1° que des substances prenant naissance dans le sang peuvent agir directement sur la paroi d'un segment encore imprécise de l'appareil vasculaire pulmonaire ; 2° que les effets de l'hypoxie qui déterminent à la fois un accroissement du débit pulmonaire et une vasoconstriction peuvent être nettement dissociés ; 3° que la vasoconstriction associée à l'hypoxie est réversible.

En pathologie humaine il existe deux types de pneumopathies s'accompagnant d'anoxémie : ces deux formes peuvent exister à l'état pur : assez souvent elles sont intriquées : a) *pneumopathies caractérisées par de l'hypoventilation alvéolaire* ; b) *pneumopathies s'accompagnant de troubles de la diffusion des gaz au niveau de la membrane alvéolo capillaire*.

a) Les pneumopathies avec hypoventilation alvéolaire sont essentiellement réalisées par des états importants d'emphyseme pulmonaire : la diminution de la pression partielle d'oxygène et l'augmentation de la pression partielle d'anhydride carbonique dans les alvéoles entraînent de l'anoxémie et de l'hypercapnie. L'anoxémie a diverses conséquences dont la plus significative est l'hypertension pulmonaire dont nous avons parlé précédemment. Par ailleurs par suite du stimulus anoxique la masse sanguine globulaire

De telles modifications hémodynamiques (augmentation du débit cardiaque des pressions pulmonaires de la masse sanguine) par l'accroissement du travail ventriculaire droit qu'elles entraînent provoquent à plus ou moins longue échéance de l'hypertrophie du cœur droit avec image de surcharge ventriculaire droite à l'électrocardiogramme et finalement de l'insuffisance cardiaque droite. L'insuffisance myocardique ainsi réalisée est assez particulière puisque contrairement aux formes classiques d'insuffisance cardia-

que elle peut s'accompagner d'un débit du cœur pouvant rester supérieur à la normale (fig. 2). Il n'y a cependant pas de différence essentielle entre ce type d'insuffisance cardiaque et les autres car en fait ici aussi bien que paraissant élevé le débit du cœur est insuffisant pour les besoins métaboliques du patient. Dans ces pneumopathies l'anoxémie constitue le facteur



Insuffisance ventricul droite avec débit cardiaque élevé

FIG. 2 — Facteurs déterminant l'insuffisance cardiaque dans l'emphyseme avec anoxémie

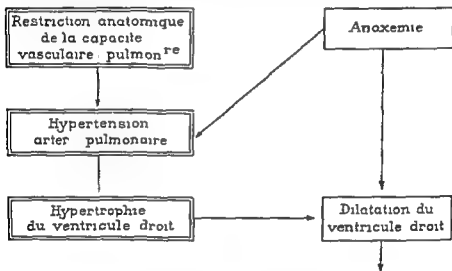
essentiel de l'apparition du cœur pulmonaire chronique : les lésions vasculaires pulmonaires qui sont plus ou moins importantes selon les cas paraissent ne jouer qu'un rôle secondaire.

b) Cournand et ses collaborateurs ont décrit en 1951 un syndrome particulier qu'ils ont appelé *bloc alvéolo capillaire*. Il s'agit de pneumopathies au cours desquelles on observe des troubles de la diffusion des gaz au niveau de la paroi alvéolaire : ces conditions sont réalisées notamment par les granulomes pulmonaires dus au beryllium, par le sarcoïde de Boeck, par certaines fibroses pulmonaires (sclérodermie, asbestose) au cours de la carcinomatose miliaire du poumon, enfin dans la tuberculose hémotogène pulmonaire lors de sa phase aiguë. Chez ces malades, les examens anatomo-pathologiques montrent un envahissement ou un épaississement des septa alvéolo-capillaires. Ces derniers peuvent être occupés par du tissu fibreux, granulomateux, parfois tuberculeux ou carcinomateux selon les cas.

Chez beaucoup de ces patients, le début de la maladie est insidieux et est marqué par de la dyspnée et de la tachypnée survenant tout d'abord lors de l'exercice puis persistant au repos. La cyanose est habituellement modérée mais s'accroît considérablement à l'effort. Les examens physiologiques montrent une tension alvéolaire en oxygène élevée, un accroissement marqué

du gradient alvéole sang artériel en oxygène une désaturation oxygénée artérielle faible au repos mais augmentant lors de l'effort une hypertension artérielle pulmonaire modérée ou importante selon les cas un débit cardiaque généralement accru Ces malades évoluent comme les patients atteints d'emphysème et finissent pour les mêmes raisons par présenter de l'insuffisance cardiaque ils meurent assez fréquemment cependant avant que celle-ci n'ait eu le temps de s'installer

Il est intéressant d'opposer ces états cliniques et expérimentaux où l'anoxémie domine la scène à ceux caractérisés essentiellement par une réduction du lit vasculaire pulmonaire Expérimentalement on a pu démontrer



Insuffisance ventriculaire droite à débit cardiaque réduit

FIG 3 — Facteurs déterminant l'insuffisance cardiaque dans les pneumopathies avec réduction du lit vasculaire

que des réductions localisées du lit vasculaire pulmonaire ne produisent pas d'hypertension artérielle pulmonaire c'est ainsi qu'après pneumonectomie alors que le débit cardiaque est cependant double la pression pulmonaire reste généralement normale ou sensiblement normale (Denolin 1955) Pour que la pression artérielle pulmonaire s'élève il est nécessaire que la vascularisation pulmonaire soit réduite d'une façon généralisée c'est ce qui a été montré d'une façon très suggestive par Courtoy et Salonikides (1956) lorsque l'on réalise une obstruction diffuse de la circulation pulmonaire par injections répétées de spores de *Lycopodium* dans le tronc commun de l'artère pulmonaire on observe une hypertension pulmonaire précoce et importante due essentiellement au blocage mécanique des artéioles pulmonaires

En pathologie humaine une restriction généralisée de la capacité vasculaire des poumons peut être rencontrée dans des maladies très diverses *embolies pulmonaires récurrentes anémie drepanocytaire* (sickle cell anemia) qui provoque une thrombose occlusive des petites artères pulmonaires *schistosomiase*, fréquente en Égypte *thromboses pulmonaires artérites pulmo*

naïves variées (periarterite noueuse, lupus érythémateux) *hypertension artérielle primitive* cette dernière condition clinique qui peut exister à l'état isolé ou accompagner certaines cardiopathies congénitales paraît résulter de la persistance après la naissance d'une circulation pulmonaire du type fœtal.

L'hypertension pulmonaire observée dans ces différentes maladies est variable, minime et évoluant lentement ou importante et rapidement progressive. Elle subit des à-coups constants provoqués par toute augmentation du débit cardiaque sous l'influence d'efforts quotidiens répétés ou d'infections. Elle entraîne une hypertrophie du cœur droit et a plus ou moins brève échéance de l'insuffisance cardiaque droite. Cette insuffisance cardiaque contrairement à celle rencontrée dans les états où l'anoxémie joue le rôle principal s'accompagne d'un débit du cœur diminué (fig. 3). Son apparition est cependant assez souvent hâtée par une poussée d'anoxémie aiguë consécutive à une infection broncho-pulmonaire.

RÉSUMÉ

L'anoxémie expérimentale détermine chez l'homme ou chez l'animal d'expérience diverses modifications de la dynamique circulatoire : accroissement du débit cardiaque, élévation des pressions artérielles pulmonaires, augmentation de la masse sanguine. Les mécanismes en cause sont analysés. Les variations du volume minute résultent essentiellement de l'action de l'anoxémie sur le myocarde. L'hypertension artérielle pulmonaire ne paraît pas due à l'augmentation du débit cardiaque ou à d'éventuelles modifications du volume sanguin intra-thoracique : ces facteurs n'ont tout au plus qu'un rôle accessoire. L'élévation de la pression pulmonaire est indépendante du système nerveux. Les expériences les plus récentes semblent indiquer qu'elle est provoquée par une action directe de l'anoxémie sur un segment encore imprécisé de l'appareil vasculaire pulmonaire. En pathologie humaine, il existe deux types de pneumopathies s'accompagnant d'anoxémie : ces deux formes peuvent exister à l'état pur, assez souvent elles sont intriquées : 1°) pneumopathies caractérisées par de l'hypoventilation alvéolaire ; 2°) pneumopathies s'accompagnant de troubles de la diffusion des gaz au niveau de la membrane alvéolo-capillaire. Au cours de ces conditions cliniques, on observe un accroissement du travail ventriculaire droit responsable de l'hypertrophie du cœur droit et finalement d'une insuffisance cardiaque droite à débit du cœur élevé. Il n'y a cependant pas de différence essentielle entre ce type d'insuffisance cardiaque et les formes classiques, car ici aussi bien que paraissant élevée le débit du cœur est insuffisant pour les besoins métaboliques du patient.

Les états cliniques et expérimentaux où l'anoxémie domine la scène sont confrontés avec ceux caractérisés avant tout par une réduction du lit vasculaire pulmonaire.

SUMMARY

Experimental anoxaemia causes in man and laboratory animals various alterations of the dynamics of circulation: increase of the cardiac flow, rise of pulmonary arterial pressure, increase of the volume of the blood. The involved mechanisms have been studied. Fluctuations of the volume per minute are chiefly caused by the action of anoxaemia on the myocardium. Arterial pulmonary hypertension does not seem to result from a possible increase of the cardiac flow, nor from eventual alterations of blood volume in the thorax.

These factors can at the most play an accessory part. The rise of pulmonary pressure is independant of the nervous system. Our latest experiments seem to indicate that its causes are the direct action of anoxaemia on a yet undetermined section of the pulmonary vasculature.

In human pathology there are two types of pneumonopathies which are associated with anoxaemia. They may appear either in a pure or involved form.

1° Pneumonopathies characterized by alveolar hypoventilation.

2° Pneumonopathies with disturbances of the diffusion of gases at the level of the alveolar capillary membrane.

Under such conditions increased work of the right ventricle of the heart is responsible for the hypertrophy of the right heart and bringing on finally cardiac insufficiency with a high cardiac flow. However no essential differences between this type of cardiac insufficiency and classical ones can be found. In all cases despite its seemingly large volume the cardiac flow is unable to meet with the patients metabolic requirements.

Clinical and experimental cases in which anoxaemia plays the leading part are contrasted and compared with cases whose main features are a reduction of the pulmonary vascular bed.

ZUSAMMENFASSUNG

Die experimentelle Anoxämie bedingt beim Menschen oder dem Tier erfahrungsgemäss verschiedene Modifikationen der Dynamik des Kreislaufes: Anstieg des Herzminutenvolumen, Erhöhung des Druckes der Lungenarterien, Anwachsen der Blutmenge. Die dies verursachenden

Modifikationen des Minutenvolumens resultieren aus einer Wirkung auf den Herzmuskel durch eine Vergrösserung des Minutenvolumens des Herzens oder eventuelle Modifikationen des Blutvolumens in dem Thorax bedingt zu sein. Diese Faktoren spielen höchstens eine nebensächliche Rolle. Die Erhöhung des Druckes in der Lunge ist von dem Nervensystem abhängig. Die jüngsten Erfahrungen schienen zu zeigen, dass sie durch eine direkte Aktion der Anoxämie auf einen noch nicht bestimmten Teil des Gefässapparates der Lunge hervorgerufen wird. In der menschlichen Pathologie gibt es zwei Arten von Pneu-

mopathien die die Anoxämie begleiten Diese beiden Formen können rein vorkommen meist aber treten sie zusammen auf

1° durch alveolare Hypoventilation gekennzeichnete Pneumopathien

2° Pneumopathien welche von Störungen in der Verteilung von den Capas auf dem Niveau der alveol kapillaren Membranen begleitet sind Im Zuge dieser klinischen Zustände bemerkt man rechts ein Anwachsen der ventrikulären Arbeit welche für die Hypertrophie des rechten Herzens und schliesslich eine Unzulänglichkeit des rechten Herzens bei erhöhtem Minutenvolumens verantwortlich ist Folglich gibt es keinen prinzipiellen Unterschied zwischen diesem Typ der Herzinsuffizienz und den klassischen Formen denn auch hier ist das Minutenvolumens obwohl es erhöht scheint unzureichend für die Bedürfnisse des Stoffwechsels des Patienten Die klinischen und experimentellen Zustände in welchen die Anoxämie das Bild beherrschen jenen gegenüber die vor allem durch eine Reduktion des Gefässbettes der Lunge charakterisiert sind

RESUMEN

La anoxemia experimental en el hombre o en los animales de experimentacion produce diversas modificaciones de la dinámica circulatoria aumento del caudal cardiaco elevacion de la presión arterial pulmonar aumento de la masa sanguínea Del analisis de los mecanismos causantes resulta que las variaciones del caudal son debidas esencialmente a la acción de la anoxemia sobre el miocardio que la hipertensión arterial pulmonar no parece ser causada por el aumento del caudal cardiaco ni por eventuales modificaciones del volumen sanguíneo factores que desempeñan un papel accesorio que la elevación de la presión pulmonar es independiente del sistema nervioso y que es producida por una acción directa de la anoxemia sobre un segmento aun no definido del aparato vascular pulmonar segun parecen indicar las experiencias más recientes

En patologia humana existen dos tipos de neumopatias que acompañan a la anoxemia a menudo simultaneamente aunque pueden existir puros 1° neumopatias caracterizadas por la hypoventilación alveolar 2° neumopatias acompañadas por trastornos de la difusión gaseosa al nivel de la membrana alveolo capilar En estas condiciones clinicas se observa un aumento del trabajo ventricular derecho responsable de la hipertrofia del corazon derecho y finalmente de una insuficiencia cardiaca derecha con caudal del corazon elevado Sin embargo no hay una diferencia esencial entre este tipo de insuficiencia cardiaca y las formas clásicas pues aquí tambien aunque el caudal es elevado resulta insuficiente para las necesidades metabólicas del paciente

Se comparan los estados clinicos y experimentales en los que la anoxemia domina el cuadro con aquellos caracterizados sobre todo por una reducción del lecho vascular pulmonar

BIBLIOGRAPHIE

- AUSTRIAN (R) McCLEMENT (J H) RENZETTI (A D) DONALD (K W) RILEY (R J) et COURNAND (A) *Am J Med* 1951 11, 667
- COURNAND (A) LEQUINE (J) et REGNIERS (P) *L'insuffisance cardiaque chronique* Masson Paris 1952
- COURNAND (A) *Am Heart J* 1957 54 172
- COURNAND (A) *XVth International/Physiological Congress Abstracts of communications* 196 1956
- COURNAND (A) The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada Report of Annual Meeting and Proceedings 1952
- COURTOY (P) et SALONIKIDÈS (N) *Acta Cardiol* 1956 11, 52
- DENOLIN (H) *Le cœur pulmonaire chronique en médecine interne Verhand Deutschen Gesell Kreislauf* 217 1955
- FISHMAN (A P) HIMMELSTEIN (A) FRITTS (H W) et COURNAND (A) *J Clin Invest* 1955 34, 637
- FISHMAN (A P) McCLEMENT (J H) HIMMELSTEIN (A) et COURNAND (A) *J Clin Invest* 1952 31, 770
- LEQUINE (J) *Le cœur dans les maladies du poumon Année Cardiologique Internationale* Paris 1957
- MOTLEY (H L) COURNAND (A) WENAO (L) HIMMELSTEIN (A) et DRESDALE (D) *Am J Physiol* 1947 150 315
- SALONIKIDÈS (N) *Variations physiologiques et pathologiques du débit cardiaque et du volume sanguin central mesurés par la méthode de Stewart Hamilton (T 1824) chez l'homme et l'animal d'experimentation* Ed Acta Medica Belgica Bruxelles 1958
- VON EULER (U S) et LILJESTRAND (G) *Acta Physiol Scand* 1946 12, 301

ZUR PATHOGENESE DES EMPHYSEMS

von

Ch. W. LOEFFLER

(Medizinische Universitätsklinik Kanton Spital Zurich Schweiz)

Das Emphysem teilt das Schicksal anderer Erkrankungen des Respirations Apparates von einer Krankheitseinheit zum *Symptomen Komplex* geworden zu sein. Dies bedeutet im Grunde nichts anderes als die schon lang bekannte Tatsache dass verschiedene ja viele Wege zum Emphysem führen. Hier soll vor allen von der oder den Formen des Emphysems die Rede sein die *Komplikationen* anderer Lungen Affektionen sind und zwar um die Formen *1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.* *11. 12. 13. 14. 15.* *16. 17. 18. 19. 20.* *21. 22. 23. 24. 25.* *26. 27. 28. 29. 30.* *31. 32. 33. 34. 35.* *36. 37. 38. 39. 40.* *41. 42. 43. 44. 45.* *46. 47. 48. 49. 50.* *51. 52. 53. 54. 55.* *56. 57. 58. 59. 60.* *61. 62. 63. 64. 65.* *66. 67. 68. 69. 70.* *71. 72. 73. 74. 75.* *76. 77. 78. 79. 80.* *81. 82. 83. 84. 85.* *86. 87. 88. 89. 90.* *91. 92. 93. 94. 95.* *96. 97. 98. 99. 100.* Sie können zum ech relativ häufigen Mechanismus

Mit Sicherheit handelt es sich bei den emphysematischen Zuständen um Veränderungen im eigentlichen *respiratorischen Parenchym* wobei beide Auffassungen der Lungenstruktur die des segmentaren Baues wie die der Unterscheidung in *Lungenkern* (Stiehl) und *Lungenmantel* für die Emphysem Genese in gleicher Weise in Betracht kommen. Emphysem bedeutet vorläufigen Endpunkt einer pathologischen Entwicklung.

Es erscheint zweckmässig das Symbol Emphysem beizubehalten. Dieser Ausdruck präjudiziert nichts bezüglich Genese wie etwa der chronisch obstruktiven Lungen Atrophie der wohl etwas enger gefasst ist aber z. B. den Bedingungen gewissen Formen wie etwa der des senilen Emphysems nicht gerecht wird.

Ueber die Begriffe muss man sich aber einigen um nicht aneinander vorbeizureden.

Allgemein versteht man unter Emphysem den chronischen weitgehend irreversiblen Zustand des Lungenparenchyms das Volumen pulmonum auctum chronicum das dem reversiblen Volumen pulmonum auctum acutum der Lungenblähung gegenüber gestellt werden kann.

Emphysematöse Zustände gehen durch die ganze Lungen Pathologie hindurch bilden die häufigsten pathologischen Lungenveränderungen überhaupt und beherrschen dadurch weite Gebiete der Lungenaffektionen. Emphysem und Atelektase sind in vielen Punkten genetisch nahe verwandt besonders die Obstruktionsatelektase bei völliger Unterbrechung des Luftstromes eintretend während zur Entstehung des Emphysems zum

M1494
7031

SMS MEDICAL CO.

mindesten der inspiratorische Weg noch offen stehen muss. Im Gegensatz aber zur Atelektase tritt Emphysem klinisch viel häufiger auch als *selbständige Krankheit* in Erscheinung.

Alle Emphysem-Formen werden mit der Zeit Rückwirkungen auf den kleinen Kreislauf zur Folge haben, die bald früher bald später als Cor pulmonale in Erscheinung treten. Dieses stellt einen Kompensationsmechanismus dar, von seiten des weitgehend anpassungsfähigen Herzens auf gelast durch erhöhten Druck in der Arterie pulmonalis, der, wenn die Grenzen dieser Anpassung überschritten werden, zur Dekompensation und damit zu schweren Zirkulationsstörungen zumacht, im kleinen Kreislauf führt.

Alle verengten Wege im Broncho-pulmonalen Ventilations-System können zu Emphysem führen, durch welche Momente die Entstehung der Krankheit an dem Ort derselben vor allem ausschlaggebend die Dauer der Verengung. Die Ursachen bestreichen also ein weites Feld, das von der rein psychogenen Behinderung der Luftwege bis zu grob mechanischen reicht. Dabei ist besonders zu beachten, dass gerade die durch zahlreiche Herde (Miliär-Tuberkulose, Miliär-Boeck'sche Erkrankung, Silikose) und deren Schrumpfung erzeugten multizentrischen Emphysem-Entwicklungen besonders hohe Grade erreichen können, doch kommen diese für die hier interessierende Emphysem-Genese weniger in Betracht.

Unter den Ursachen, die von Gesichtspunkten der Allergie-Lehre aus in Frage kommen, steht das Asthma an erster Stelle. Für das Asthma gilt dasselbe wie für das Emphysem. Es ist ebenfalls von einer Krankheitseinheit zu einem Syndrom geworden. Syndrom seinerseits auch wieder sehr verschiedener Genese, doch stehen hier primär funktionelle und allergische Momente stark im Vordergrund, neben entreindeutigen primären oder konsekutiven.

Da allergische Zustände sowohl die Schleimhaut und deren Sekretion beeinflussen als auch über das Nervensystem die Muskulatur der feineren Luftwege beherrschen, können allergische Zustände von beiden Angriffsorten aus durch Verengung der Luftstrombahnen zum Emphysem führen. Es ist dann für diese Verengung nicht mehr ausschlaggebend, wo der primäre Angriffspunkt liegt, sondern nur noch der Umstand, dass überhaupt die Verengung zustande gekommen ist und dauert. Es ist gleichgültig, ob dieselbe immer wieder durch Allergene hervorgerufen wird, oder ob eine psychische Fixation des Mechanismus erfolgt ist (bedingter Reflex), denn in ihrem Endeffekt wirken beide Zustände im Sinne der Erschwerung der Expiration, damit im Sinne der immer wiederkehrenden Lungenblähung, die schliesslich permanenten Dehnung und zum alveolaren Substanzverlust führt und damit zu schwerer Einengung der pulmonalen Strombahn.

Dass Asthma auch experimentell nach dem Mechanismus der bedingten Reflexe im Tierversuch auslösbar ist, haben unsere Mitarbeiter gezeigt. Wird einem Meerschweinchen zusammen mit dem Erklängen eines bestimmten Tones ein Reizstoff appliziert, der Asthma auslöst, so kann in der Folgezeit durch den Ton allein der Asthma-Anfall ausgelöst werden, nach dem Mechanismus eines bedingten Reflexes.

Die Ausbildung des Emphysems setzt jahrelanges Bestehen des Asthmas voraus. So wird denn auch in der überwiegenden Mehrzahl der chronischen Asthma Fälle ausgesprochen diffuses Emphysem gefunden.

Betrachten wir die Situation von Seiten des Emphysems her, so finden sich in rund einem Sechstel der Fälle Asthma (*Abbott* und Mitarbeiter). Die Dauer des Asthmas bis zur Ausbildung ausgesprochenen Emphysems wird auf mindestens 3 Jahre veranschlagt. Doch sind auch kürzere Zeiten beobachtet worden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Asthma und Asthma sehr verschiedene Intensitätsgrade aufweisen können. Beim kindlichen Asthma finden wir im Gegensatz zu dem länger dauernden des Erwachsenen nur relativ geringfügige Emphysem Befunde. Bei Asthma Todesfällen des Erwachsenen (*Geiser*) besteht zwar meist hochgradiges Lungenemphysem, doch überwiegen der Verschluss der Bronchien und Bronchiolen durch Schleim Pfropfen. Andererseits sind aber auch langdauernde Asthma Zustände bekannt, die ohne Emphysem Bildung verlaufen sind. Auch fanden *Thiery* und *Sheldon* unter 10 Asthmatikern (18-70 Jahre) bei denen Asthma 8-40 Jahre bestanden hatte, 2 Fälle ohne Lungenveränderungen, woraus sie schliessen, dass Asthma bestehen kann ohne Dauerveränderung im Lungenparenchym hervorzurufen.

Wichtiger noch für das klinisch etikettierte Asthma scheinen *chronische bronchospastische Zustände* zu sein. Ueber Vorkommen und Häufigkeit chronischer Bronchitis bestehen in den verschiedenen Ländern sehr weit auseinandergehende Auffassungen. Differenzen, die sich kaum allein auf solche des Klimas beziehen, sondern wohl auch solche der pathogenetischen Betrachtungsweise sind. So war in England die chronische Bronchitis mehr als 10 × so häufig wie z. B. in der Schweiz.

Besondere Aufmerksamkeit sollte in dieser Beziehung der sog. *eosinophilen Bronchitis* oder dem *eosinophilen Katarth* (*Schwenkenbecher*) schenkt werden. Es handelt sich um ein relativ wenig beachtetes Krankheitsbild, das dem Asthma verwandt ist, aber keineswegs zu Asthma zu führen braucht oder eigentliche asthmatische Episoden aufzuweisen braucht. Dabei ist auffallend und in der Richtung allergischen Geschehens weisend, die ausgesprochene Eosinophilie des Sputums (und des Blutes) während die spastische Komponente klinisch durch bronchiales Giemen manifest wird.

Dass dem typischen Emphysem häufig chronische Katarth vorangehen ist, neuerdings wieder von *Christie* hervorgehoben worden. Dabei liegt aber der Hauptakzent auf den Bronchospastischen Zuständen (*Volhard*, *Hadorn*, *Wyss* u. a.).

Die Wichtigkeit chronischer Expirationsbehinderung und damit auch das Asthma Intervall kann nicht genug hervorgehoben werden. Der grosse Asthma Anfall beherrscht die Szene und wenn er spontan oder medikamentös abgeklungen ist, fühlt sich der Kranke in der Regel derart erleichtert, dass er eine weitere Therapie für unnütz hält und sich häufig ärztlicher Beobachtung entzieht, bis wieder ein grosser Anfall eintritt. Der Kranke findet sich häufig ab mit einer subjektiv tolerablen Durchgängigkeit der Respirationswege. Im Gegensatz nun zum Anfall dauert aber diese relative Behinderung der Expiration nicht nur Tage sondern Monate, unter Umständen Jahre und Jahrzehnte, oft gelegentlich nur unterbrochen durch schwerere Anfälle, die ärztliche Intervention erheischen. Durch die lange

Dauer wird daher die *Behinderung im Intervall* in manchen Fällen pathogenetisch wesentlich wirksamer als die Behinderung im eigentlichen Anfall die Folgen für das Parenchym sind schwerer als die der relativ kurz dauernden Lungenblähung

Trotzdem hier nur die Verengerung der Luftwege und nicht die Genese des Asthmas im Vordergrund der Betrachtung steht sei doch ein Hinweis erlaubt auf die Bedeutung des myoelastischen Systems (Sturm) in der Genese von Asthma und Emphysem d. h. eine zentrogene diencephale Auslösung mit direktem Angriffspunkt am respiratorischen Parenchym selbst

Neuerdings hat Amell Sans wieder die Aufmerksamkeit auf die Struktur der intraalveolaren Septen gelenkt. Er hat darin ein uberaus reich angelegtes System von Reticulin nachweisen können, ein System das er als codynamisch zur Wirkung der glatten Muskelfasern betrachtet und dem also ein gewisser Grad von Kontraktilität zukommt. Der Autor sieht in der Basal Membran der *membrane vitreuse* von *Letulle* ebenfalls ein *kontraktilies Gebilde*, analog der Membran des renalen Glomerulums

Wenn also das Terminalsystem der Alveolen zwar keine Muskelfasern im Sinne von Baltisberger enthält so wäre es trotzdem zu Kontraktionen befähigt. Es wird angenommen dass dieses System den Tonus der Lungen reguliert. Dieser steht unter den verschiedensten nervösen Einflüssen. Expirationsreflex von Hering Breuer etc. und ebenso mit grosser Wahrscheinlichkeit unter demjenigen von Antigenen die somit auch an dieser Stelle des Systems d. h. an der Alveolarwand selbst zur Auswirkung kommen konnten

Das Emphysem ist damit wohl eines der schlagendsten Beispiele wie rein funktionell allergische und in der Folgezeit sehr häufig psychogene Momente sich somatisch auswirken können. Das so erzeugte Emphysem unterscheidet sich weder anatomisch noch funktionell grundsätzlich von andern Emphysemformen die durch Stenose der feinen abführenden Luftwege zustande kommen

Sind die somatischen Veränderungen einmal so weit gediehen dass es zum Dauer Emphysem gekommen ist so wird auch die ganze Kette der pathologischen Veränderungen ausgelöst die diese Schädigung charakterisiert so die ungleiche Belüftung der verschiedenen Lungenabschnitte der ungenügende Kontakt der Atemluft in den durch Septen Schwund erweiterten Alveolen mit der Rarefaktion der Kapillaren. Die Verengerung des Strombettes im kleinen Kreislauf die zum Cor pulmonale führt das als Kompensationserscheinung aufzufassen ist und zur lange Zeit auch als solche wirkt bis es endlich zur Dekompensation des Cor pulmonale

Durch die neue Bezeichnung Cor pulmonale im Zusammenhang mit den Lungenfunktionsprüfungen hat das Studium der Herzbeteiligung bei Lungenaffektionen besonders beim Emphysem neue Auftriebe erhalten. Diese Zustände sind aber klinisch und pathologisch anatomisch schon sehr lange bekannt

Vor mehr als 100 Jahren (1850) hat Ditrich beim Studium der Sklerose der Arteria pulmonalis zwei Formen unterschieden eine Pulmonalissklerose bei Mitrallasion bei der damals sog. Lungenhypertrophie = Blutüberfüllung (Skoda) und eine solche bei *Atrophie der Lunge* als offenkundig bei Emphysem

Ist dieses Stadium erreicht so treten die pathogenetischen Momente in den Hintergrund. Der Patient ist ein Herzkranker geworden bedroht von Rechts Insuffizienz deren weitere Entwicklung gegeben ist

Therapie Die einmal eingetretene alveoläre Schädigung kann direkt kaum wesentlich beeinflusst werden. Das Hauptgewicht liegt neben der Behandlung der Komplikationen auf der Prophylaxe: Verhinderung oder Verminderung der Ventilationsdrosselung (mechanische/spastische/allergische/entzündliche). Desensibilisierung, spezifische oder auch unspezifische Reizkörpertherapie, wozu auch der Klimafaktor gehört. Bezüglich Therapie des Asthmas sei nur nochmals auf eine vernünftige Psychotherapie verwiesen, wozu auch eine richtige Atemtechnik gehört, die zur Zeit in den Händen eines besonders geschulten Personals liegt.

Jodkali bleibt ein ausgezeichnetes Medikament bei Affektionen des Bronchialbaumes. Parasympathisch angreifende Medikamente wie Atropin etc. vorausgesetzt, dass die austrocknende Wirkung auf die Bronchialschleimhaut nicht zu stark in Erscheinung tritt.

Infektallergische Zustände oder Infekte also *itis* werden in der üblichen Weise behandelt, doch sollen die Sulfonamide nicht vergessen werden.

Die Antibiotica-Anwendung erfolge systematisch mit Penicillin beginnend, wenn die Resistenzbestimmung es gestattet, eingedenk der Moniliasen und der Tatsache, dass Antibiotica über die Grenzen der Behandelten hinaus Rückwirkung auf die ganze Umgebung haben können. Mund und Rachenschleimhaut des Wartepersonals etc. werden mit resistenten Erregern beschickt, vor allem Staphylokokken, die besonders im Milieu des Krankenhauses gefährlich werden können.

Vielsprechend scheint die hormonale Therapie zu sein. Während ACTH beim schweren Asthmaanfall, wenn alles versagt, fast schlagartig wirkt, können ACTH und Cortison aber bei Herzinsuffizienz wegen der Wasserretention keine Anwendung finden. Dagegen erzielt *Meticorten* etc. bei Lungeninsuffizienz manchmal erstaunliche Besserungen.

ZUSAMMENFASSUNG

Das chronische Lungenemphysem, Symptomenkomplex viel mehr als Krankheitseinheit, hat *eine* seiner pathogenetischen Wurzeln in der chronischen Stenose der feinern Bronchiaeste. Die Stenosen können sowohl entzündlich bedingt sein wie allergisch wie funktionell neuro bzw. psychogen.

Massgebend für die Emphysem-Entstehung sind Ausbreitung und Dauer der Stenosen.

Ob nicht auch andere Angriffspunkte der Noxen (Antigene und andere) speziell solche, die in der Alveolarwand selbst angreifen, in Frage kommen, steht zur Zeit noch zur Diskussion, wobei das myoelastische System (Baltisberger Sturm) und ein in die Alveolarwand lokalisierendes kontraktiles Element, Reticuline genannt (Amell Sans), in Betracht kommen.

Allergische Zustände wie Asthma und sog. eosinophile Bronchitis nehmen in der Emphysem-Genese eine hervorragende Stellung ein. Beim Asthma ist nicht nur der klassische Anfall sondern auch das *Interall* in der Emphysem-Genese zu berücksichtigen. Das Emphysem dieser Genese ist eines der klassischen Beispiele somatischer Schaden, bedingt durch

psychische Einwirkungen (psychisch fixierte Reaktion im Sinne bedingter Reflexe)

Es handelt sich beim Emphysem um irreversibel gewordene häufig progrediente schwere Veränderungen die zu Erschwerung des Gasaustausches zu erhöhtem Druck in der Arterie pulmonalis zu Cor pulmonale und schliesslich zu dessen Dekompensation führen. Die Therapie hat sich vor allem gegen die Entstehung der Stenosen zu richten. Sie ist eine anti infektiöse antiallergische anti spastische psychotherapeutische und hormonale.

RÉSUMÉ

L'emphyseme chronique beaucoup plus un syndrome qu'une entité morbide, a comme cause pathogénique essentielle la sténose chronique des bronchioles. Cette sténose peut être conditionnée soit par une inflammation chronique soit par une cause allergique soit enfin par une altération fonctionnelle neurovégétative ou psychique.

Ce qui est essentiel dans la production de l'emphyseme c'est l'extension et la durée des processus sténosants. Abstraction faite des éléments agressifs (antigènes ou autres) susceptibles d'agir sur d'autres éléments anatomiques et plus spécialement sur la paroi alvéolaire elle-même la discussion se limite actuellement au rôle possible d'une part du système myo élastique (Baltisberger Sturm) et d'autre part de la substance contractile localisée dans la paroi alvéolaire appelée réticuline (Arnell Sans).

Les états allergiques tels que l'asthme et la bronchite à éosinophiles jouent un rôle prédominant dans la genèse de l'emphyseme. Dans l'asthme ce n'est pas tellement la crise elle-même mais l'intervalle entre les crises qui doit être considéré comme facteur générateur d'emphyseme. L'emphyseme qui relève de cette origine est un exemple classique de lésions somatiques provoquées par des influences psychiques du type des réflexes conditionnels fixes.

Il s'agit dans l'emphyseme d'altérations devenues irréversibles et progressives qui conduisent à des troubles des échanges gazeux à une augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire au cœur pulmonaire chronique et enfin à la décompensation cardiaque.

La thérapie doit être orientée avant tout contre l'organisation du processus sténosant. Elle doit être anti infectieuse anti allergique anti spasmodique psychique et hormonale.

SUMMARY

Chronic emphysema is rather a syndrome than a disease which is caused mainly by chronic stenosis of the bronchioles. This stenosis can be caused either by chronic inflammation or by allergy or finally by a change in autonomic nervous or psychic function.

The chief factor in the production of emphysema is the extent and duration of the stenosing process. Without considering aggressor factors (antigens etc.) acting mainly on the alveolar wall the discussion will be

limited to the musculo elastic system (Baltisberger Sturm) and to the contractile substance called reticulin localised in the alveolar wall (Arnell Sans)

Allergic states such as asthma and eosinophilic bronchitis play an important role in the development of emphysema. In asthma it is not so much the crisis itself but the intervals between crisis which must be considered as the dominant factor producing emphysema. Emphysema of this origin is a classical instance of organic lesions produced by psychic influences caused by conditioned reflexes.

The lesions of emphysema are progressive and irreversible leading to difficulties of gaseous exchange to hypertension in the pulmonary artery chronic pulmonary heart and finally to heart failure.

Therapeutics must be concerned primarily with preventing the stenosis processes. It should be anti infective anti allergic antispasmodic psychic and hormonal.

RESUMEN

El enfisema crónico en realidad un síndrome más que una enfermedad tiene como causa patogénica esencial la estenosis crónica de los bronquiolos. Esta estenosis puede ser producida ya sea por una inflamación crónica por una causa alérgica ■ por una alteración funcional neurovegetativa ■ psíquica.

Lo esencial en la producción de un enfisema ■ la extensión y la duración del proceso. Haciendo abstracción de los elementos agresivos (antígenos y otros) que pueden actuar sobre los elementos anatómicos y especialmente sobre las paredes alveolares la discusión se limita actualmente al posible papel desempeñado de una parte por el sistema mio elástico (Baltisberger Sturm) y de otra parte por la sustancia contráctil localizada en la pared alveolar llamada reticulina (Arnell Sans).

Los ■ tados alérgicos tales como el asma y la bronquitis acompañada de eosinofilia tienen una importancia predominante en la génesis de enfisema. En el asma no es tanto la crisis misma sino los intervalos entre las crisis los que deben ser considerados como los factores generadores. El enfisema que tiene este origen es un ejemplo clásico de las lesiones somáticas provocadas por influencia psíquicas del tipo de los reflejos condicionados.

Se trata en el enfisema de alteraciones irreversibles y progresivas que conducen a trastornos de los intercambios gaseosos a un aumento de la presión en la arteria pulmonar al cor pulmonar crónico y a la falta de compensación cardíaca.

La terapéutica debe estar dirigida sobre todo a evitar la instalación del proceso estenosante. Debe ser anti infecciosa antialérgica antiespasmódica psíquica y hormonal.

DEATH FROM BRONCHIAL ASTHMA

by

HARRY L. ALEXANDER M. D.

(From the Department of Internal Medicine Washington University Medical School
and the Barnes Hospital St. Louis Missouri)

Before the year 1930 death caused primarily from bronchial asthma was considered a rare event. This belief had been recorded repeatedly for almost one hundred years. Trousseau, Andral and Oliver Wendell Holmes affirmed it, and it was stated in the text books of the day. It was not until 1922 however that a systematic investigation was made. Huber and Koessler (1) then published a review of the literature of autopsied cases of asthma and could find but fifteen and added several more. A later analysis of these reports indicated that many of them did not represent death primarily from asthma, so that by the year 1930 only 22 proven cases were on record.

Even if one applies several probabilities that would enhance the small number of reported fatalities, it would seem difficult to assume a position other than acceptance of the fact that death primarily from bronchial asthma was an infrequent event at that time.

Certainly this has not been the case in recent years and particularly so during the last decade. As with unusual disorders when single reports eventually are recorded in series of scores of cases, publications of the subject thereafter occur only occasionally. This has been true of death from asthma which no longer seems to attract attention.

The discrepancy between the older and the newer experiences initiated this study. Whether this difference is true or only apparent is almost impossible to prove because the data, particularly of the few earlier cases, are not sufficient to meet all the requirements of biostatistics. However with the impression that a difference does exist, inquiry was made into the circumstances that surround it.

The term "death from bronchial asthma" refers to patients who expired during a paroxysm or were found dead shortly thereafter, as interest was centered on the natural history of the disease. In all cases post mortem examinations indicated that death was due primarily to asthma and not to one of its complications. Discarded also were those in whom the administration of sera or drugs were apparently responsible for exitus.

The material for this report was assembled from two sources—those appearing in the literature and those from a study of a given hospital population from which detailed clinical records as well as those of autopsies extending over a period of over thirty years were examined. They embrace the early period of but few deaths as well as current experience. In all there are 174 reports.

PATHOGENESIS

For many years as is well known, the direct mechanism that produces an asthmatic paroxysm was debated. However, as sufficient post mortem material became available, it was determined that occlusion of the bronchi is due principally to mucus secreted from glands in the bronchial walls. Constriction of the intrinsic bronchial musculature is probably a contributory factor. This is indicated by experimental studies as well as the typical finding of muscle hypertrophy brought about presumably by excessive action or work hypertrophy. In all probability bronchospasm contributes considerably to asthmatic death in infants who have a peculiar metaplasia of the bronchial epithelium which is heaped up and apparently causes some narrowing of the airway. A superimposed severe bronchospasm may well cause asphyxia although in at least two instances excessive mucus in the bronchioles have been described.

It is a singular circumstance that although the cause of death in asthma has for some years been recognized as due to excessive mucus, there has been almost no published systematic study of this material or of the glands that secrete it. Werner (2) found that normal bronchial mucus contains principally nitrogen, several carbohydrates and sialic acid, but there is good reason to suspect that the abundant, tough, mucilaginous sputum of asthma may have a different structure. In various post mortem reports the mucous glands have been described as normal, as well as scant in numbers, hypertrophied, degenerated or normal in appearance. No account of observation of differential staining or other detailed characteristics are as yet available. Of course, each has the limitation of technique and

for mucus accumulation

The mechanism which terminates life in bronchial asthma is not entirely clear. Two principal modes of exitus are recognized. One is evident asphyxia wherein breathing becomes increasingly labored, cyanosis intensifies and drowsiness to the point of unconsciousness occurs, evidently from respiratory acidosis; gasping respirations appear and the heart continues to pulsate after the last breath. The situation differs little from death primarily from emphysema.

The second manifestation is peripheral vascular collapse. This occurs during a paroxysm and usually comes on quite suddenly. The mechanism remains unexplained. There is no evidence that it is due to right-sided heart failure or sudden change in pulmonary function. Although it has been ascribed to sudden occlusion of a main bronchus by mucus, there is

little support for this theory from post mortem examinations. It has been suggested that the situation may be related to pressure changes in the pulmonary artery that affect reflexes in that structure. A systematic study of this phenomenon is needed.

Comment may be made on the effect of sedation in severe asthma. Although emphatic statements have been recorded regarding the dangers involved, it is difficult to secure a clear evaluation of the problem. Certainly oversedation will depress the respiratory center and morphine has a mild cholinergic action which may induce some degree of bronchospasm. In a few recorded instances large amounts of sedatives undoubtedly hastened exitus. The statement however that sedatives once well tolerated may develop an enhanced pharmacological effect is a theory difficult to establish if controls are considered. The same holds true for the declaration that morphine is the principal cause of death in asthma. In the material that was studied some patients tolerated substantial quantities of opium derivatives without apparent ill effect. Particular attention was paid to this problem by one observer who could find no obvious danger in the use of morphine in conventional therapeutic doses. Some decades ago morphine was a drug of choice for asthma and addiction in which large doses were well tolerated was not uncommon. The question needs a clearer evaluation. The implied dangers of large doses of epinephrine, of steroids and of oxygen also have been pointed out.

ANALYSIS OF DATA

Age at death

Of the 174 cases of death primarily from asthma, 13 died in infancy before the age of two, and three others before they were five years of age. During the following 30 years of life there were 23 fatalities, in all but 39 before the age of 35. Between 35 and 65, inclusive, 125 deaths occurred, 70 percent of the total. Ten patients died after age 65 (Fig. 1). In 1953 Earle (4) reviewed the literature on death from asthma, and the findings recorded here in a larger series correspond to his.

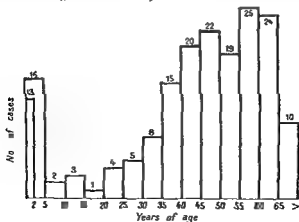


Fig. 1

Duration of asthma

Well over one hundred years ago Andral quoted a maxim which he said was then old asthma is a brevet of long life. This seems in keeping with the paucity of recorded deaths. In the series here reported quite the reverse is true. Of the 151 cases in which the duration of symptoms was stated 39 excluding infants died within one year of onset, 59 within two years and 84 or 55 percent of the total within five years (Fig 2). There are few chronic diseases that compare in malignancy with bronchial asthma since death often occurs within one year of its onset. The finding that most fatalities appear within five years and that these occur largely after the age of 40 years point up the potential seriousness of asthma in individuals of middle age. For each death there must be hundreds of severely ill patients who survive.

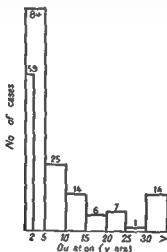


Fig 2

DISCUSSION

From these observations two facts seem apparent namely, death from asthma is not uncommon and individuals of middle age and older are the ones that usually succumb. From case reports the few deaths that were

That this is not the case is indicated by an examination of the records of the Barnes Hospital which admits only adults. The average age of patients with asthma on admission in the year 1924 was 35 years whereas in 1954 it was 50 years. The difference in control cases over that period was but four years.

TABLE I

Increase in the average age of asthmatics admitted to the Barnes Hospital

| YEARS | AVERAGE ADMISSION AGE | CONTROLS (unslected cases) |
|-----------|-----------------------|----------------------------|
| 1924 | 35 | 46 |
| 1924-1933 | 39 | |
| 1934-1943 | 45 | |
| 1944-1953 | 49 | |
| 1954 | 50 | 50 |

This graph here seen in the graph of asthmatics admitted to the hospital with ages of onset of symptoms as set forth in more detail in Table 2

TABLE II

First 20 Consecutive Cases of Bronchial Asthma Admitted to the Barnes Hospital in the Years 1924 and 1954

| YEAR 1924 | | | YEAR 1954 | | |
|-----------|-----|--------------|-----------|-----|--------------|
| SEX | Age | Age of Onset | sex | age | Age of onset |
| F | 48 | 42 | F | 64 | 63 |
| F | 25 | 24 | M | 38 | 37 |
| F | 26 | 21 | M | 54 | 53 |
| F | 46 | 44 | F | 37 | 31 |
| F | 17 | 15 | F | 32 | 23 |
| F | 37 | 32 | F | 44 | 3 |
| F | 65 | 50 | M | 59 | 58 |
| M | 32 | 30 | M | 63 | 62 |
| F | 28 | 26 | F | 47 | 46 |
| M | 25 | 22 | F | 55 | 41 |
| F | 20 | 16 | M | 54 | 52 |
| F | 38 | 14 | F | 24 | 21 |
| F | 34 | 15 | F | 78 | 75 |
| F | 29 | 21 | M | 51 | 49 |
| F | 21 | 17 | F | 59 | 8 |
| M | 38 | 14 | F | 54 | 24 |
| F | 50 | 43 | M | 24 | 22 |
| F | 37 | 29 | F | 51 | 50 |
| M | 59 | 34 | M | 50 | 45 |
| F | 24 | 21 | F | 59 | 44 |
| Averages | 35 | 26.5 | | 50 | 40.5 |

In 1924 an early date in the history of Allergy according to the records of the hospital many younger patients were admitted for diagnostic study although an out patient clinic was already in existence. The number of seriously ill asthmatics was not large and no death from the disease occurred

before the year 1926 eleven years after the hospital had been in operation. Then apparently as out patient attention became more effective more hospital beds gradually became occupied with asthmatics who entered primarily for treatment and these constituted a sicker group.

There were 1484 patients admitted with a primary diagnosis of bronchial asthma over a period of 31 consecutive years. Three types of asthma were recognized. One was the typical atopic variety with its onset usually in the earlier years of life and in which a specific allergen was commonly identified. The second was the older patient who had carried his atopic asthma for many years and in whom symptoms may or may not have diminished in severity and the usual pulmonary complications were frequent. The third type was in the patient whose asthma began in middle age or later. In a small but undetermined number of these patients a specific allergen was the cause of symptoms. In the remainder asthma conformed to the so called non atopic or infectious or intrinsic type.

This form of asthma was identified by its later age of onset its very frequent association with infection of the respiratory tract the absence of identification of a specific allergen and the episodes of poorly controlled paroxysms which brought the patient to the hospital. On the other hand the comparatively high incidence of a family history of asthma the frequent association of vasomotor rhinitis and the typical symptoms link this type closely to atopic asthma.

It is difficult to escape the conclusion that of so called nonstopic asthma has come into more prominence in recent years. Two circumstances support this impression. One is the fact that there is little mention of its existence prior to the year 1940. That it did exist is obvious from hospital records as well as from reports of fatal cases but such cases were not apparently numerous. In three text books on asthma appearing early in the last decade very little attention was paid to this important type of asthma and some publications of that day questioned or even denied its existence.

Secondly from the Barnes Hospital records the incidence of patients who develop asthma after the age of 40 has steadily mounted during the years. This is indicated in Table 3.

TABLE III

Percentage of Asthmatics who Developed Symptoms after 40 Years of Age

| YEARS | PERCENT |
|-----------|---------|
| 1924 | 20 |
| 1924-1933 | 27 |
| 1934-1943 | 40 |
| 1944-1953 | 47 |
| 1954 | 56 |

It should be stated that the ratio of patients with asthma to that of the general medical admissions had not increased over the period represented in Table 3. There is no indication that the increased number of admissions

of patients whose asthma began in middle age is identified particularly with atopy. Consequently one may conclude that there has been a shift in emphasis over the years in the direction of more hospitalized patients with non atopic asthma at the expense of other types. The increase in the incidence of such cases which contribute largely to the fatalities may readily explain the apparent rise in the death rate.

No similar phenomenon in the long recorded history of asthma was found. Why in the matter of a few decades the disease in spite of improved treatment should have become a much more serious disorder remains unexplained. One interesting coincidence which conceivably may have relevance concerns experience with periarteritis nodosa which has been identified with allergy both in terms of asthma and hypersensitivity to sulfonamide and other drugs.

The apparent recognition of the marked increase of reported instances of periarteritis after the year 1938 which corresponds to the period during which non atopic asthma also was increasingly identified is a striking parallelism although it is not possible to make an accurate comparison because the dates of onset for each disorder are often missing. Whether there may be a close association between the two in terms of underlying mechanisms such as the participation of autoantibodies that is suspected in periarteritis remains as yet a purely speculative thought.

SUMMARY

This report is based on 174 patients in whom death was caused primarily from bronchial asthma. All cases succumbed during a paroxysm or were found dead shortly thereafter. Excluded were patients known to be sensitive to an allergen that had been administered shortly before death, those that had received undue sedation and those in which any complication contributed essentially to death. In all instances autopsy findings confirmed the diagnosis. Material was derived from a survey of the records of over 1500 adult patients that had entered the Barnes Hospital primarily for asthma over a consecutive period of 31 years as well as reports from the literature.

The following data are submitted:

1. Although not subject to statistical analysis there is good reason to believe that the death rate from asthma has increased since the year 1905.
2. There has been a progressive rise in the average age of hospitalized adult asthmatics (from age 35 in 1904 to age 50 in 1954) as well as in the average age of onset of asthma (age 25 in 1924 to age 39 in 1954).
3. Seventy eight per cent of those that died were over 35 years of age.
4. The reason for this apparent rise in death rate is not known but there is a close parallel over the period studied between the curves of incidence of fatal asthma and that of periarteritis nodosa with which it is associated.
5. That bronchial asthma may become malignant is indicated by the fact that its duration was less than two years in 37 per cent of the fatal cases and in 57 per cent the duration was less than five years.

Mechanisms of death are discussed.

RÉSUMÉ

Ce rapport est basé sur l'étude des 174 malades dont la mort a eu pour cause principale l'asthme bronchique. Tous ces malades moururent pendant la crise asthmatique ou peu de temps après.

Il n'a pas été tenu compte des malades sensibilisés à une substance allergénique connue et ayant reçu cette substance peu auparavant ni de ceux ayant absorbé des doses excessives de sédatifs ni de ceux pour lesquels d'autres complications pathologiques ont pu être une cause essentielle de mort. Dans tous ces cas les résultats des autopsies sont venus confirmer le diagnostic.

Nous avons puisé notre documentation dans les archives médicales de l'Hôpital Barnes et dans la littérature médicale. Nous avons étudié les cas de 1500 malades hospitalisés, leur principale maladie étant l'asthme bronchique; cette étude porte sur une période de trente-deux ans.

Nous vous soumettons les données suivantes:

1° Bien qu'il n'y ait pas de statistiques à l'appui, il existe de bonnes raisons de croire à l'augmentation du taux de mortalité par asthme bronchique depuis 1925.

2° On constate une augmentation progressive de l'âge moyen des asthmatiques hospitalisés: 35 ans en 1924 contre 50 ans en 1954. L'âge des malades subissant leur première atteinte d'asthme a lui aussi augmenté: 25 ans en 1924 et 39 ans en 1954.

3° Pour les cas mortels, 78 % des malades étaient âgés de plus de trente-cinq ans.

4° Les raisons de cette apparente augmentation du taux de mortalité ne sont pas connues; cependant on remarque que pendant cette même période la courbe des décès dus à la périartérite noueuse, affection qui accompagne souvent l'asthme, est très semblable à celle de l'asthme lui-même.

5° L'asthme bronchique peut revêtir un caractère de malignité, comme l'indiquent les chiffres suivants: la durée de la maladie a été de moins de deux ans dans 37 % des cas mortels, de moins de cinq ans dans 57 % de ces cas.

Les mécanismes de la mort par l'asthme seront aussi étudiés.

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Veröffentlichung beruht auf dem Studium von 174 Krankheitsfällen, in denen der Tod hauptsächlich an Asthma bronchiale erfolgte. Alle diese Kranken starben während der asthmatischen Krise oder kurz danach.

Diejenigen Krankheitsfälle wurden nicht berücksichtigt, bei denen eine Sensibilisierung gegen eine verabreichte Allergensubstanz bekannt war, auch diese, die exzessive Dosen von Sedativa bekommen hatten, oder bei denen andere pathologische Komplikationen eine wesentliche Todesursache sein konnten. In allen Fällen bestätigte das Resultat der Autopsie die Diagnose.

Unsere Belege entnahmen wir den medizinischen Archiven des Barnes Hospitals und der medizinischen Literatur. Wir untersuchten 1500 Fälle von ins Krankenhaus eingelieferten Patienten bei denen als hauptsächliche Erkrankung Asthma bronchiale bestand. Diese Studie erstreckt sich über eine Zeitperiode von 32 Jahren.

Die Ergebnisse sind wie folgt:

1. Obwohl es keine Statistik zu unserer Unterstützung gibt, bestehen doch gute Gründe anzunehmen, dass die Mortalität des Asthma bronchiale seit 1925 zunahm.

2. Man kann eine progressive Zunahme des mittleren Alters der ins Hospital eingelieferten Asthmatiker feststellen. Im Jahre 1924 waren es 32 Jahre, im 1954 hingegen 50 Jahre. Das Alter der Patienten mit dem ersten Asthmaanfall nahm ebenso zu: 1924 war es bei 25 Jahren, 1954 bei 39 Jahren.

3. Bezüglich der Todesfälle waren 78 % der Kranken älter als 35 Jahre.

4. Die Gründe für diese Mortalitätszunahme sind nicht bekannt, indessen kann man feststellen, dass während derselben Zeitperiode die Todeskurve der Periarteritis nodosa — eine Erkrankung, die oftmals Asthma begleitet — sehr anlich der Asthmakurve ist.

5. Asthma bronchiale kann bosartige Verlaufssformen annehmen, wie folgende Zahlen es zeigen: die Krankheitsdauer der tödlich endenden Fälle betrug in 37 % weniger als 2 Jahre, in 57 % weniger als 5 Jahre. Der Mechanismus des Asthmatodes wird ebenfalls untersucht.

RESUMEN

Esta comunicación está basada sobre observaciones efectuadas en 174 pacientes en los cuales la muerte fue debida fundamentalmente al asma bronquial. En todos los casos la muerte se produjo durante una crisis o poco tiempo despues de ella. Han sido excluidos aquellos pacientes en los que la muerte tuvo lugar poco tiempo despues de la administración de un alergen o al cual eran sensibles, como asimismo aquellos que recibieron sedantes en dosis excesivas o en los que cualquier complicación contribuyo sustancialmente al desenlace. En todos los casos el diagnostico ha sido confirmado por la autopsia. Los casos estudiados han sido seleccionados entre las historias clínicas de mas de 1500 pacientes asmaticos adultos atendidos en el Hospital Barnes durante los ultimos 32 años y también se han incluido los casos citados en la literatura.

Se presentan las siguientes conclusiones:

1. Aunque se carece de estadísticas suficientes, hay buenas razones para suponer que la mortalidad por asma ha aumentado desde el año 1925 hasta la fecha.

2. Ha habido un progresivo aumento en la edad media de los adultos asmaticos hospitalizados (de 35 años en 1924 a 50 años en 1954) como así tambien en la edad media de aparición del asma (25 años en 1925 a 39 años en 1954).

3. En el 78 % de los casos de muerte los pacientes tenían mas de 35 años.

4. Se ignoran las razones del aparente aumento de mortalidad pero se hace notar que existe un estrecho paralelismo durante el periodo estudiado.

entre las curvas de incidencia de asma fatal y de peritonitis nodosa y con la cual está asociado.

5 La posibilidad de que el asma bronquial pueda tener una evolución maligna se traduce en el hecho de que su duración es inferior a 2 años en el 37 % de los casos fatales y inferior a 5 años en el 57 %, de los casos.

Se discuten los mecanismos causales de la muerte.

REFERENCES

- 1 HUBER (H.) and KOESSER (K. K.) *The pathology of bronchial asthma* Arch. Int. Med. 30: 689, 1922.
- 2 WERNER (I.) *Studies on glycoproteins from mucous epithelium and epithelial secretion* Acta Soc. Med. Upsala 58: 1, 1953.
- 3 HILDIG (A. C.) *The relations of ciliary insufficiency to death from asthma and other respiratory diseases* Ann. Otol. Rhin. and Laryngol. 52: 5, 1943.
- 4 EARLE (B. V.) *Fatal bronchial asthma: a series of fifteen cases with a review of the literature* Thorax 8: 195, 1953.

DEATH FROM BRONCHIAL ASTHMA DISCUSSION

by

D A WILLIAMS and J G LFOPOLD

(Asthma and Allergy Research Unit St David's Hospital Cardiff Great Britain)

We have the impression that some clinicians consider the diagnosis of status asthmaticus a straightforward one but this is not always so. There is sometimes considerable clinical difficulty in distinguishing the asthmatic from the bronchitic and it is obvious that even true asthmatics dying in acute respiratory or cardiac failure are not of necessity dying from status asthmaticus. The presence of cardiac failure rules out a diagnosis of uncomplicated status asthmaticus for we have never seen cardiac failure in a patient in whom later the post mortem examination showed that death was from uncomplicated status asthmaticus. In the literature post mortem findings of deaths recorded as from asthma have included not only those with the characteristic finding of widespread plugging of the bronchi with a non purulent mucus but also cases in which deaths were from suppurative bronchitis and even broncho pneumonia. It is indeed sometimes quite difficult to distinguish status asthmaticus from acute suppurative bronchitis but these are two separate pathological conditions and clinicians need to differentiate them especially since the advent of cortisone and corticotrophin.

There is still a need to correlate closely clinical and pathological findings in asthmatics dying from acute respiratory failure and a need to clearly define our nomenclature.

We would define asthma as recurrent spontaneous attacks of dyspnoea and wheeziness commonly occurring at night and due to a characteristic

important and characteristic features are the plugging of the bronchi with a thick tenacious mucus (Editorial J Allergy 1952) and the eosinophiles found in the mucus and in the walls of the bronchi (Cooke 1947 Walton et al 1951 Walzer and Frost 1952 Cardell 1956)

entre las curvas de incidencia de asma fatal y de periarteritis nodosa con la cual está asociado.

5 La posibilidad de que el asma bronquial pueda tener una evolución maligna se traduce en el hecho de que su duración es inferior a 2 años en el 37 % de los casos fatales — inferior a 5 años en el 57 %, de los casos.

Se discuten los mecanismos causales de la muerte.

REFERENCES

1. HUBER (H.) and KOESSLER (K. K.) *The pathology of bronchial asthma* Arch Int Med 30 689 1922
2. WERNER (I.) *Studies on glycoproteins from mucous epithelium and epithelial secretion* Acta Soc Med Upsala 58 1 1953
3. HINDIG (A. C.) *The relations of ciliary insufficiency to death from asthma and other respiratory diseases* Ann Otol Rhin and Laryngol 52 5 1943
4. EARLE (B. V.) *Fatal bronchial asthma — a series of fifteen cases with a review of the literature* Thorax 8 195 1953

from official figures one of us (D A W) has attempted to trace all deaths from status asthmaticus occurring in Cardiff and district a population of some 300 000. In 1951 13 undoubted asthma deaths occurred in 1952 12 in 1953 14 in 1954 12 in 1955 14 and in 1956 5 deaths. From 1951 to 1955 inclusive there was an average of 13 deaths per year i.e. a death rate of 5 per 100 000 as against an official rate of 4 per 100 000 (1956 is excluded as an exceptional year possibly due to the use of ACTH and cortisone). It is suggested that these findings in a population of 300 000 the size of which obviously precludes one person from seeing every death from asthma supports the general validity of the Registrar General's Reports. The details are set out in Table II.

TABLE II

Deaths from asthma per 100 000 population

| | 1951 | 1952 | 1953 | 1954 | 1955 | 1956 |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|
| Registrar General's Inset figures | | | | | | |
| Males | 8.68 | 6.59 | 6.44 | 5.85 | 5.79 | 5.23 |
| Females | 7.53 | 5.41 | 5.93 | 5.36 | 5.08 | 5.45 |
| Total | 8.08 | 5.98 | 6.17 | 5.60 | 5.38 | 5.36 |
| Clinical Findings at Cardiff | | | | | | |
| Males | 4.33 (5) | 1.72 (2) | 5.07 (6) | 3.27 (4) | 2.52 (3) | (3) |
| Females | 6.25 (8) | 7.78 (10) | 6.24 (8) | 6.19 (8) | 6.95 (9) | (2) |
| Total | 5.34 (13) | 4.90 (12) | 5.68 (14) | 4.84 (12) | 4.83 (12) | |

(The figures in bracket are the numbers of cases of deaths from bronchial asthma)

PATHOLOGY

We have been fortunate in Cardiff in our association with Professor Gough who introduced a new technique (Gough and Wentworth 1949) which enables a relatively thin section of a whole lung to be mounted on paper and from such large lung sections the absence or presence and extent of destructive emphysema can be seen. The striking and at first surprising finding in deaths from status asthmaticus when lungs were examined by this technique was the absence of destructive emphysema (Gough 1952). Of a consecutive series of 17 cases of fatal status asthmaticus bullous emphysema was present in only 1 and in this case there was an associated severe bronchiectasis. In the other cases the lungs were simply over-distended just like those of a person drowned (Gough 1955). One of us (J G L) (until recently a member of Professor Gough's department) has now examined in detail the autopsy material of 25 adults all of whom had been diagnosed clinically as having died from status asthmaticus and all of whom

fulfilled the accepted pathological requirements. The series consisted of 19 females and 6 males giving a female preponderance of 3 to 1. Although initially in some of the cases the asthma was clinically considered to have been extrinsic or allergic all were considered to have become infective or intrinsic in type before their deaths. A characteristic feature in the history was of a cold going to the chest and bringing on severe asthma although objective evidence to support this infective history was absent in most cases. This applied not only to fatal attacks but to many of their preceding ones. The duration of asthma averaged 21 years and in two cases was over 40 years. The average age at death was 56 years 9 cases were over 60 years. All were obviously cases of severe asthma all had had repeated attacks of status asthmaticus prior to their final attack. The average length of stay in hospital was 13 $\frac{1}{2}$ weeks.

The lungs in all these 25 cases of status asthmaticus were hyperexpanded but in none of the 19 females was there any destructive emphysema nor in 4 out of the 6 males. The 2 males with areas of destructive emphysema (aged 53 and 71 years) had both been diagnosed as having bronchitis as well as asthma and in both an area of localized bronchiectasis was found. In our series we (J G L) find as have others (Walzer and Frost 1955) that the cellular reaction in the bronchi and bronchioles takes the form of an infiltration with eosinophile cells lymphocytes and plasma cells neutrophils are always less than 10 % of all polymorph cells and often they are absent. Thus the cellular reaction has more allergic than infective characteristics. Heavy eosinophilic infiltration appears to be the hallmark of severe active asthma. We observe (as did Cardell 1956) that when death occurs a week or so after the last attack from causes other than asthma the eosinophilia of the bronchi is either absent or so slight that the pathological changes are indistinguishable from those of chronic bronchitis with no history of asthma.

We (J C L) have examined partly by serial sections the distribution of the allergic reactive changes in this series of 25 status deaths and find as have others that the reaction is maximal in the medium and small bronchi. An additional observation we have made is that the intensity of the reaction diminishes in the bronchioles and cell infiltration can not be found affecting respiratory bronchioles (except in one of the cases with emphysema). Thus the pulmonary parenchyma is unaffected.

The findings in cases of clinical bronchitis with destructive centrilobular emphysema (Leopold and Gough 1957) are completely different. The inflammatory changes are infective in pattern occur at parenchymal levels cause permanent damage to respiratory bronchioles which develop a destructive emphysema. The work at Cardiff therefore suggests that destructive emphysema is not likely to occur in asthma which is uncomplicated by episodes of infective bronchiolitis. We would however emphasize that the pathological identification of tissue destructive emphysema is not as easy as would first seem.

Heppleston (1953) of Professor Gough's department has confirmed by serial section studies the suggestion of Hartroft (1945) that routine histological sections of the lung can easily be misinterpreted as showing destruction of alveolar walls when none exists and special techniques may be necessary for correct assessment.

In conclusion we would suggest that death from asthma not altogether rare in infants is not uncommon over the age of 30 years. We have found the clinical and pathological findings reasonably predictable in our female asthmatics: a number dying in asthma and without destructive emphysema but in males the clinical course and pathological findings have been less predictable: relatively fewer dying in status asthmaticus and in some destructive emphysema has been present as a complication. Quite a high proportion of our male asthmatic patients do go on to bronchitis (with bronchiolitis) and destructive emphysema often losing their asthma when this happens and dying of bronchitis and emphysema with terminal pneumonia, suppurative bronchitis or cardiac failure. But these of course are not deaths in asthma but deaths in asthmatics who have developed chronic bronchitis and emphysema. Perhaps the problem of bronchiolitis complicating asthma is a special problem in England where our prevalence and death rates from bronchitis are so high (Oswald 1958).

It is with pleasure we acknowledge our indebtedness to Professor J. Gough and Dr. A. G. Heppleston, Pathology Department, Welsh National School of Medicine, Cardiff.

SUMMARY

The official death rate from asthma in England and Wales during the 8 years 1949 to 1956 was 6 per 100,000 and evidence supporting the general validity of this figure is given. An analysis of 101 deaths from status asthmaticus at Cardiff shows the risk of death from asthma not altogether rare in infants: notably increases after the age of 30 years. Over two thirds were females. Of the adults 82% had had asthma for over 5 years, 61% over 10 years and 47% over 20 years. The asthmatic subject to status asthmaticus is especially at risk.

Results of a study by large lung sections (Gough & Wentworth technique) and by serial sections of the bronchi and bronchioles of autopsy material of 25 adults, 19 females and 6 males, all of whom died in undoubted status asthmaticus are presented. The hallmark of death from active asthma is widespread plugging of the bronchi with a thick gelatinous mucous containing eosinophilic cells with heavy eosinophilic infiltration of the walls of the bronchi. These changes are maximal in the medium and small bronchi. A striking and apparently previously unobserved finding is that the cellular reaction of the bronchi and bronchioles did not extend to the terminal bronchioles in uncomplicated asthma. All these lungs were hyperexpanded but in none of the females nor in 4 of the 6 males was there any destructive emphysema. Evidence is presented supporting the viewpoint that destructive emphysema is not likely to occur in asthma which is uncomplicated by episodes of infective bronchiolitis.

RÉSUMÉ

Pendant une période de huit ans de 1949 à 1956 le taux de mortalité pour l'asthme a été de 6 par 100 000 habitants et des preuves sont apportées pour corroborer ces chiffres. Une étude de 101 cas d'asthmes mortels

fulfilled the accepted pathological requirements. The series consisted of 19 females and 6 males giving a female preponderance of 3 to 1. Although initially in some of the cases the asthma was clinically considered to have been extrinsic or allergic all were considered to have become infective or intrinsic in type before their deaths. A characteristic feature in the history was of a cold going to the chest and bringing on severe asthma although objective evidence to support this infective history was absent in most cases. This applied not only to fatal attacks but to many of their preceding ones. The duration of asthma averaged 21 years and in two cases was over 40 years. The average age at death was 56 years 9 cases were over 60 years. All were obviously cases of severe asthma all had had repeated attacks of status asthmaticus prior to their final attack. The average length of stay in hospital was 13 $\frac{1}{2}$ weeks.

The lungs in all these 25 cases of status asthmaticus were hyperexpanded but in none of the 19 females was there any destructive emphysema nor in 4 out of the 6 males. The 2 males with areas of destructive emphysema (aged 53 and 71 years) had both been diagnosed as having bronchitis as well as asthma and in both an area of localized bronchiectasis was found. In our series we (J G L) find as have others (Walzer and Frost 1952) that the cellular reaction in the bronchi and bronchioles takes the form of an infiltration with eosinophile cells lymphocytes and plasma cells neutrophils are always less than 10 % of all polymorph cells and often they are absent. Thus the cellular reaction has more allergic than infective characteristics. Heavy eosinophilic infiltration appears to be the hallmark of severe active asthma. We observe (as did Cardell 1956) that when death occurs a week or so after the last attack from causes other than asthma the eosinophilia of the bronchi is either absent or so slight that the pathological changes are indistinguishable from those of chronic bronchitis with no history of asthma.

We (J C L) have examined partly by serial sections the distribution of the allergic reactive changes in this series of 25 status deaths and find as have others that the reaction is maximal in the medium and small bronchi. An additional observation we have made is that the intensity of the reaction diminishes in the bronchioles and cell infiltration can not be found affecting respiratory bronchioles (except in one of the cases with emphysema). Thus the pulmonary parenchyma is unaffected.

The findings in cases of clinical bronchitis with destructive centrilobular emphysema (Leopold and Gough 1957) are completely different. The inflammatory changes are infective in pattern occur at parenchymal levels cause permanent damage to respiratory bronchioles which develop a destructive emphysema. The work at Cardiff therefore suggests that destructive emphysema is not likely to occur in asthma which is uncomplicated by episodes of infective bronchiolitis. We would however emphasize that the pathological identification of tissue destructive emphysema is not as easy as would first seem.

Heppleston (1953) of Professor Gough's department has confirmed by serial section studies the suggestion of Hartroft (1945) that routine histological sections of the lung can easily be misinterpreted as showing destruction of alveolar walls when none exists and special techniques may be necessary for correct assessment.

Wir glauben zum ersten Mal mit Sicherheit nach unseren Beobachtungen aussagen zu können dass die zellularen Reaktionen von den Bronchien und Bronchiolen sich beim nichtkomplizierten Asthma nicht bis in die Endbronchioli fortsetzen

Alle untersuchten Lungen waren erweitert jedoch bei 4 Frauen und 6 Männern waren keine Spuren eines die Alveolen zerstörenden Emphysems zu erkennen

Beweise sind erbracht dass der zerstörende Emphysem selten auftritt wenn nicht eine infektiöse Begleitbronchiolitis vorliegt

RESUMEN

La estadística oficial durante los 8 años transcurridos de 1949 a 1956 indica una cifra de 6 por 100 000 para la mortalidad por asma en Inglaterra y Gales Se presenta la evidencia que justifica la validez de esta cifra El análisis de 101 casos de muerte por status asmaticus en Cardiff muestra que el riesgo de muerte no del todo raro en los niños aumenta notablemente a partir de los 30 años de edad En más de los dos tercios de los casos los pacientes eran de sexo femenino Entre los adultos el 82 % había padecido asma durante más de 5 años el 61 % durante más de 10 años y el 47 % durante más de 20 años El riesgo es especialmente elevado durante el status asmaticus

Se presentan los resultados obtenidos de la autopsia de 25 adultos (19 mujeres y 6 varones) todos los cuales fallecieron sin duda por asma Se realizaron cortes del pulmón con la técnica de Gough y Wentworth y cortes seriados de bronquios y bronquiolos El hallazgo característico es una obstrucción generalizada de los bronquios por una espesa capa de mucus gelatinoso conteniendo células eosinófilas y una intensa infiltración eosinofílica en las paredes de los mismos Estas modificaciones son máximas en los bronquios medianos y pequeños Una observación sorprendente y aparentemente no registrada con anterioridad es que la reacción celular en el asma no complicado no alcanza a los bronquiolos terminales Los pulmones estaban hiperdistendidos en todos los casos pero no se encontró enfisema destructivo en ninguna de las mujeres ni en 4 de los 6 varones Se presentan consideraciones en apoyo de que el enfisema destructivo no aparece en los casos de asma no complicados por episodios infecciosos

REFERENCES

- BULLEN (S S) *J Allergy* 1952 23 193
 CARDELL (B S) *Int Arch All* 1958 9 189
 COOKE (R A) *Allergy in Theory & Practice* Philadelphia W B Saunders Co 1947
 EDITORIAL *J Allergy* 1952 23 279
 COUGH (J) et WESTWORTH (J E) *J R Micro Soc* 1949 69 231
 COUGH (J) *Proc Roy Soc med* 1952 45 576
 COUGH (J) *Lancet* 1955 1, 161
 HARTROFT (W S) *Amer J Path* 1945 21 889

- HEPPLESTON (A G) *J Path Bact* 1953 **66**, 235
LEOPOLD (J G) et GOUGH (J) *Thorax* 1957 **12**, 219
OSWALD (N C) *Recent Trends in Chronic Bronchitis* London Lloyd Luke 1958
RACKEMANN (F M) *J Allergy* 1944 **15**, 249
WALTON (H A) PENNER (D W) et WILT (J C) *Can med Assoc J* 1951 **64** 95
WALZER (I) et FRÖST (T T) *J Allergy* 1952 **23**, 204
WILLIAMS (D A) *Proceedings of the First International Congress for Allergy* p 42
Basel Karger 1952

BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

by

M. Murray PESHKIN

(From the Department of Medicine and Pediatrics for Allergy at Albert Einstein College of Medicine Yeshiva University New York N. Y.)

With the introduction of the diagnostic tests for allergy sensitization about forty years ago as a means of determining causal factors of asthma and allied conditions now recognized as allergic diseases or syndromes the clinical approach to the study and treatment of these clinical entities in infancy and childhood was placed on a rational basis.

The field of allergy especially involving the respiratory system has been developed by the use of physics, chemistry and other basic sciences. And now psychiatry must be added!

Despite a voluminous literature which contains a vast accumulation of valuable material there still is too much controversy concerning the role that allergenic sensitization actually plays in the direct and contributory etiology and definition of asthma. It appears reasonable to assume that a rational clinical approach to this entire subject is necessary if this controversial situation is to be resolved.

INCIDENCE

Among chronic ailments in the 170,000,000 people of all ages in the United States allergy ranks third in frequency. In the 50,000,000 children in our country allergy in need of treatment occurs in 10 per cent or 5,000,000 children, one half of whom have asthma or hay fever or both. The majority of children with untreated hay fever contract asthma. Asthma is the most common chronic ailment of childhood.

DEFINITION, SYMPTOMS AND PHYSICAL SIGNS

Why is the term "true asthma" used by many physicians for children and young subjects? Is it because specific allergenic treatment which often relieves "true asthma" is ineffective in other conditions associated

with dyspnea. Or because dyspnea with bronchitis moist rales may become profuse enough to emit audible sounds which may be mistaken for the dry rales (sibilant and sonorous) noted to cause the characteristic audible wheezing sounds associated with the clinical diagnosis of asthma? The term true asthma may be better understood when the answer to the question 'What is bronchial asthma?' is clarified. It appears that the search for causal allergens is largely responsible for considering bronchial asthma and true asthma as synonymous conditions. In other words these terms are reserved for only those patients exhibiting hypersensitiveness to allergens. Such a point of view is erroneous since the exciting cause may or may not be sensitiveness to allergens (1). In other words asthma can occur on a nonallergic or nonimmunologic basis. Despite the fact that this form of asthma occurs infrequently in children its recognition is obviously important. To distinguish this type of asthma from asthma due to a specific allergic reaction we have coined the term para asthma which will be described separately. It should be emphasized that the basic criteria for making a diagnosis of asthma in children at any age rest on a clinical not on laboratory tests. Allergy tests are done to determine what causes the asthma not to find out whether a child has asthma.

The writer's definition of asthma differs from the orthodox conception in that it is simpler, more realistic and more advantageous to speak of an asthma syndrome and the attack of asthma is merely considered as one of the phases of the syndrome. Asthma may be broadly defined as a recurring dyspnea usually more marked in expiration associated with wheezing. This definition readily lends itself to the recognition of the earlier stages of the disease. Asthma can be divided into three distinct stages.

1. *Respiratory oppression* is a subjective symptom complained of only by older children and consists of a sense of tightness in the chest and difficulty in drawing a deep breath. No wheezing is present during this stage.

2. The *wheezing or preattack stage* is frequently wrongly diagnosed as bronchitis. The attack of asthma is absent during this stage. This type of asthma with insidious onset is characterized by the appearance of wheezing and dyspnea after repeated attacks of allergic rhinitis or bronchitis. They may or may not have direct relation to the season of the year. The symptoms in the early stage are not troublesome and during the intervals of remission there may be a cough or some wheezing or complete freedom from symptoms. Later typical asthmatic attacks develop. These attacks are often preceded by an upper respiratory infection. This type is often referred to as asthmatic bronchitis which is misleading since it implies an absence of allergenic sensitization and most of these children belong to the true allergensensitive group. Recurrent upper respiratory infection especially in infants triggers the asthmatic symptoms as the primary irritant but it is erroneous to conclude that the infant has a primary bacterial asthma. During this stage symptoms are mainly referable to the variable bronchitic or moist and sibilant and sonorous rales heard in the chest upon auscultation. The dyspnea at times may be so mild as to escape attention.

3. The *attack stage* represents the peak of the asthma syndrome. This type of asthma often starts with acute onset and may last from a few hours to several days. The dyspnea is noticeable and troublesome. The characteristic posture, type of breathing and wheezing respiration heard at 1

distance are typical signs that enable one to diagnose the condition on sight. Variable degrees of cyanosis are present. If an infection precipitated the attack the mucosa of the nose and pharynx is red and congested. If an inhalant substance caused the attack there may be a watery discharge from the nose and the nasal mucosa present the typical pale boggy appearance of allergic rhinitis.

The chest examination reveals the breathing to be labored, shallow and rapid. The shoulders are elevated, the suprasternal notch is retracted and expiration is usually prolonged. During inspiration the accessory respiratory muscles are straining to the utmost and there is an inward bulging of the lower chest along with a sinking in of the epigastrium.

Percussion yields an increase in pulmonary resonance over the entire chest. Auscultation reveals shifting sibilant and sonorous rales throughout the entire chest and in the presence of an infection subcrepitant mucous or bubbling rales. The normal breath sounds are extremely variable.

In children up to two years of age the prominent symptoms of acute asthma may be an alarming increase in the rate of respiration with coughing spasms or troublesome croup and fever.

When an attack of asthma persists for more than forty eight hours in spite of repeated injections of epinephrine hydrochloride and other drugs then the attack of asthma is called status asthmaticus.

When asthma is protracted over a long period of time despite specific allergy treatment and symptoms are continual or partially or briefly relieved with the aid of various drugs then it is called intractable asthma.

In other words status asthmaticus and intractable asthma are exaggerated third stages of asthma, the asthma in the former state being acute, of relatively short duration and alarmingly severe and in the latter state the asthma is chronic over a prolonged period of time of moderate severity with episodes of superimposed status asthmaticus.

LABORATORY AND OTHER DIAGNOSTIC AIDS

All laboratory tests, urine, sputum, blood, tuberculin and roentgenoscopy of the chest are routinely performed. The presence of eosinophilia in the sputum and blood is a characteristic feature and often is pronounced. The incidence of tuberculin reactions in asthmatic children in New York City is comparable to any normal series averaging 25 p 100. There are no roentgenographic findings in the lungs for diagnostic of asthma. The X ray of the sinuses may show that an apparently normal maxillary sinus membrane may increase in thickness to a centimeter within a few hours of a sudden attack of asthma. (2) The basal metabolism during the free intervals between attacks is usually normal while during the attack it is increased.

COMPLICATIONS

Complications of asthma in children as compared to those occurring in the adult are relatively few and are largely chronic hyperplastic sinusitis, chronic bronchitis, emphysema and chest deformity. If asthma is relieved

in children one can expect the lungs to be restored to normal and a considerable reduction even in the chest deformity

It should be stressed that specific hyposensitization treatment cannot cure the complications of asthma

The frequency type and duration of infection with or without fever associated with inclement weather exposure to dampness or cold has some influence on asthma. As a rule infection with high fever temporarily clears asthma. Recurrent infective rhinitis and bronchitis or both precede the onset of asthma in over 50 percent of the cases and most frequently causes recurrences or aggravation of asthma which is largely a manifestation of allergy because diagnostic skin tests proved them to be sensitive to allergens.

Repeated respiratory infections may undermine a child's response to treatment. In the other treatment

either become less susceptible to respiratory infections or are not adversely affected with asthma during or after the course of the infection

ASTHMA ASSOCIATED WITH OTHER ALLERGIC CONDITIONS

Hay fever and allergic perennial (vasomotor) rhinitis are the most common allergies associated with asthma. The former frequently follows asthma while the latter frequently precedes asthma.

In a study of asthma (3) in children ranging in age from six months to fourteen years 20 per cent had a history of eczema commencing during infancy and always preceding the onset of asthma. Chronic eczema associated with asthma is troublesome and often difficult to control.

Urticaria and angioedema abdominal allergy and occasional migraine do not pose any difficulties.

PATHOLOGY

Eosinophilia and edema are the cardinal pathological findings of allergic asthma.

Death in uncomplicated cases of asthma may occur in children with *status asthmaticus* in whom the emphysema is pronounced and the bronchi are obstructed by a thick viscid secretion. Death also occurs in children with intractable asthma on prolonged corticosteroid therapy because of atrophy of the suprarenal cortex (4). During the last three years the incidence of deaths from asthma in children has increased.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

All types of dyspnea unassociated with wheezing (sibilant and sonorous rales) should not be confused or mistaken for asthma.

The recognition of asthma in children should afford no difficulty when one bears in mind that the asthma syndrome takes into consideration the wheezing (preattack) as well as the attack stage that asthma is recurrent

and the dyspnea may be slight or severe. The wheezing stage is generally erroneously labelled recurrent or chronic or asthmatic bronchitis which is finally changed to that of asthma when a typical attack occurs. During the wheezing and the attack stages asthmatic rales are heard diffusely scattered throughout both lungs. During the free interval of symptoms a presumptive diagnosis of asthma can be made from the history of the patient.

Asthma can usually be differentiated from congenital stridor laryngismus stridulus retropharyngeal abscess tuberculous tracheobronchial lymph nodes spasmophilia cystic fibrosis of the pancreas and a foreign body in a bronchus.

ETIOLOGY

PREDISPOSING FACTORS. HEREDITY. The important part played by heredity in asthma is generally recognized and the importance of obtaining a reliable family history of allergy cannot be over emphasized. During the first five years of life the incidence is about 80 per cent the second five years about 19 per cent and after ten years about 1 per cent (5). These findings apply to children of the allergy sensitive group in which there are positive reactors and negative reactors. In cases with bilateral inheritance practically all have their onset before the fifth year (6).

SEX INCIDENCE. Twice as many males as females are affected before puberty.

AGE OF ONSET OF ASTHMA. The onset of asthma is more frequent at one year than at any other age and after the age of ten onset of asthma is relatively uncommon.

INFLUENCE OF OTHER DISEASES AND CONDITIONS IN INITIATING THE ONSET OF ASTHMA OR ALTERING ITS COURSE. Pertussis was responsible for initiating the onset of asthma in 15 per cent of the cases measles in 4 per cent scarlet fever in 2 per cent acute pneumonia in 14 per cent and diphtheria and varicella in no cases (7).

The temporary beneficial effect of measles diphtheria acute pneumonia and scarlet fever on the course of asthma may be attributed to the fever accompanying these infectious diseases. This is in contrast to the usually unfavorable effect of pertussis on the course of asthma especially during the first two weeks of the infection. Varicella does not alter the course of asthma.

During the Asian viral influenza of the fall of 1957 Falliers et al (8) observed an overall lowered incidence of asthma during the acute phase of the epidemic followed by a considerably greater number of asthmatic attacks four to eight weeks later.

Acute rhinitis and bronchitis were discussed in the chapter on Complications.

Chronic suppurative sinusitis occurs rarely as a primary cause of asthma and as a secondary factor in only 2 per cent.

Chronic bronchitis with or without emphysema implies a secondary infection of the bronchial mucosa and exerts an unfavorable influence on the course of asthma. Most of the patients who are nonreactors of the allergen sensitive group have varying degrees of chronic bronchitis.

Enlarged or diseased tonsils and adenoids rarely operate as etiological factors in asthma. Surgical intervention initiated the onset of asthma in

3 per cent of the cases and in others may adversely affect the course of asthma

OTHER CONTRIBUTING FACTORS Physical overexertion indiscretion in diet especially the eating of ice cream and the drinking of iced liquids variations in weather sudden fall in barometric pressure the change of seasons exposure to cold winds and sudden changes in temperature pungent fumes gases or odors and freshly painted rooms are important contributory factors in inducing asthmatic attacks

Specific Factors The diagnosis once made the physician proceeds to search for the specific allergens responsible for the asthma To depend on the allergy sensitization tests alone would lead one astray Therefore the procedure to employ in a search for the etiologic basis of asthma involves in addition to sensitization tests a carefully detailed history and a thorough physical examination employing roentgen rays tuberculin tests laboratory and other diagnostic aids

The history is the first and one of the most important steps in determining causal factors of asthma The history has a direct and significant bearing on the interpretation of the skin tests and the form of therapy to be instituted Because no form of test procedure can cover all possibilities all available methods of testing should be used with due regard for the safety of the

a child with allergies (positive reactor) who may or may not have active clinical allergic symptoms Such a person may have causal or noncausal sensitization In the latter instance sensitization may be either a past or a potential factor of allergy A child with a negative reaction with active clinical symptoms from the corresponding allergen is called a negative reactor Sensitizations are usually multiple and are more frequently encountered in children than in adults Food sensitizations with any method of testing is discovered more readily in children than in adults Often the offending food has to be determined by test diet when the skin tests are negative (9)

Nonreactors who have been treated with pollen mold dust or other inhalant extracts with the average doses at the upper limit usually used for the positive skin reacting patients will invariably fail to be relieved of their symptoms The need for larger doses of specific allergenic extracts is the final goal of treatment for protection in the skin refractory group of cases

With the recognition of the pitfalls of allergy testing it is at times possible to take appropriate steps to avoid or minimize their occurrence and thereby protect the patient

ETIOLOGIC CLASSIFICATION

In this classification there are two main groups which are inclusive of all types of asthma

- I Allergen Sensitive Asthma (Immunological)
 - A Positive Test Reactors
 - B Negative Test Reactors

- Nonallergen Sensitive Asthma (Non immunological - Paraasthma)

In a large series of cases 98 per cent were classified as allergen sensitive asthma and 2 per cent as nonallergen sensitive asthma (10)

ALLERGEN SENSITIVE ASTHMA

The substances that are known to be etiologic factors in asthma are as follows pollen molds dust animal emanations orris insecticides and other inhalants food bacteria drugs and biologicals and therapeutic animal sera

The paths of absorption of the allergens may be the respiratory gastro intestinal skin and parenteral routes or by absorption from a focus

It is obviously clear that in the successful management of asthma in children it is important to differentiate between etiologic and nonetiologic allergenic sensitization This applies equally to the positive and negative test reactors who can be classified into the following four groups

1 The allergen proved to be the sole current etiologic factor of asthma

2 The allergen acting as one of various causes of asthma—primary or contributory

3 The allergen shown to be a past but not a current etiologic factor because of freedom from exposure or ingestion etc

4 The allergen playing no part in the past or present etiology and referred to as a potential factor of asthma

Inhalant Allergens Ninety eight percent of allergic patients are sensitive to one or more substances of the inhalant group

The most common sensitizations are pollen dust feathers animal emanations and molds

A survey (11) made a decade ago of a series of children with allergic symptoms showed pollen to be either the sole major or minor contributory cause of symptoms in 64 per cent of the cases thus marking pollen as the most common single cause of allergy During the last decade there has been an apparent increase in the incidence The incidence in the United States and Canada is higher than it is in other countries largely because we have three distinct pollen seasons with the fall pollen season particularly of the ragweed type possessing an index of sensitization higher than the pollens of the trees (spring) or grasses (summer) Moreover the more toxic pollens of the fall season are almost exclusively reserved for the North American Continent When the symptoms are confined to the nose the term hay fever is used and when the bronchial tubes are involved pollen asthma Asthma occurs as a complication in about 60 per cent of the pollen sensitive children The majority of children with pollen allergy who are refractory to the skin tests suffer from pollen asthma with or without hay fever In other words only a small number of patients with uncomplicated hay fever show the phenomena of negative skin tests to pollen

House dust sensitization is one of the most common reactions encountered but as an etiologic factor of asthma at least in children it is not as great as reports in the literature would lead one to believe It is usually associated with sensitivity to other allergens but may occur independently

Sensitization to feathers Sensitization reactions to duck goose and chicken feathers are the most common and seem to play mostly a contributory role in asthma

Sensitization to horse dander by test is becoming progressively less common. Sensitization to cats is more frequent than any other household pet and its dander is more toxic than dog dander.

The remaining inhalant sensitizations almost always occur in conjunction with one or more of the more important inhalant substances.

As a general rule inhalants play a minor part in causing allergic symptoms during the first year of life.

Food Allergens. All children older than two years with positive skin reactions to foods also react positively to one or more inhalant substances while the reverse is not true.

Sensitization to bacterial allergens in asthma was first described by Walker (12). However in children the whole question of bacterial hypersensitization and its relation to infection in asthma is indeed a complex problem. It has not as yet been solved by the methods of skin testing employed at present. It cannot be denied that bacterial infection of the bronchial mucosa and upper respiratory tract plays an important role in many children with asthma: allergen sensitive positive and negative reactors.

With all of her causal factors eliminated the clue to the diagnosis of bacterial asthma in a child can be based only on the information derived from a detailed history and repeated clinical observations of the cause and effect of infections on the asthmatic state. About 18 per cent of the children make up this group now classified under the allergen sensitive nonreacting group for obvious reasons. All of these patients have varying degrees of chronic bronchitis and the relationship between attacks of asthma and infections is quite pronounced.

Sensitization to drugs in children in recent years has been on the increase. Aspirin and penicillin sensitivity are the most common.

Sensitization to molds resulting in asthma was first stressed by van Leeuwen (13) and later by Feinberg (14) among others. The latter reported an incidence with the scratch technic with his molds of 40 per cent and states that such a positive reaction almost invariably denotes clinical allergy to molds. The most common offender is *Alternaria*.

2. NONALLERGEN SENSITIVE ASTHMA (PARA ASTHMA NONIMMUNOLOGIC)

From the point of view of etiology and the pathologic conditions found in these children which have a direct bearing on the etiology they must be differentiated from the main group. These cases are caused directly by an enlarged thymus, by enlarged bronchial lymph nodes (tuberculous and nontuberculous), by atelectasis of a portion or of an entire lung or by any pathologic condition inducing tracheobronchial stenosis or interference with lung function. In other words a child with paraasthma manifests clinical signs and symptoms of asthma plus the pathologic condition causing it. The children have a positive family history of allergy and are inherently asthmatic in type.

Paraasthma usually occurs within the first two years of life and the characteristic findings are the gradual onset of asthmatic symptoms with only brief periods of remission from symptoms. The chest reveals the usual signs of asthma and the roentgenograms in the majority of cases confirm the presence of the pathologic condition causing the partial or

complete bronchial stenosis or interference with normal lung function. In the final analysis parasthma is bronchial asthma but the exciting cause is not an allergen.

IRLAVLINI

The treatment of asthma may be discussed as follows:

1. *The treatment of the acute attack* Epinephrine hydrochloride injected hypodermically is the most effective drug. Inhalation of a nebulized mist of epinephrine (1:100 solution) in glycerin or 1:200 solution of isopropyl epinephrine (Alecudrine or Paladrin in European literature and Aludrine Isonorin and Isuprel in the United States) is effective.

Ephedrin sulfate is used orally in mild cases. Aminophylline is especially useful with a severe asthma. The intravenous injection slowly given often brings prompt relief. Ephedrin with aminophylline and phenobarbital is the most common combination used orally. Codeine and potassium iodide is used for cough.

Antibiotics and sulfonamide drugs or both should be orally administered at the beginning of an infection.

The antihistamine drugs unfortunately continue to be commonly used for asthma in older children despite their ineffectiveness. However in my experience antihistamines in adequate doses are indicated for asthma in infants without respiratory infection. It is now realized that these drugs have their limitations in hay fever and they do not have the power to hypersensitize the patient against the offending pollen.

The corticosteroids alleviate but do not cure asthma. However at times they may be life saving and as adjunctive agents have a definite place in the management of asthma provided their limitations and harmful effects are clearly understood and respected.

The inhalation of detergent mixtures has not proven satisfactory.

The injection of morphine should not be employed. Deaths have been known to follow this form of narcosis. Tranquilizing drugs are safe.

Hospitalization which affords a change of environment frequently is the only measure necessary for the relief of *status asthmaticus* in children. Owing to dehydration many children require a continuous slow intravenous drip using up to one liter of a 5 to 10 per cent solution of glucose in distilled water. Caffeine sodium benzoate may be injected subcutaneously every 4 to 5 hours during the acute emergency.

2. *The treatment of the asthmatic patient by specific or nonspecific measures or both and other measures* The ideal treatment is the removal of the

effective for a majority of children.

Sensitivity to food is best treated by complete restriction of the offending foods from the diet for a period of at least one to two years. Cooking may so alter or denature many foods as to render them harmless whereas the raw or partially cooked foods cause symptoms.

Sensitization to horse dander by test is becoming progressively less common. Sensitization to cats is more frequent than any other household pet and its dander is more toxic than dog dander.

The remaining inhalant sensitizations almost always occur in conjunction with one or more of the more important inhalant substances.

As a general rule inhalants play a minor part in causing allergic symptoms during the first year of life.

Food Allergens All children older than two years with positive skin reactions to foods also react positively to one or more inhalant substances while the reverse is not true.

Sensitization to bacterial allergens in asthma was first described by Walker (12). However in children the whole question of bacterial hyper-sensitization and its relation to infection in asthma is indeed a complex problem. It has not as yet been solved by the methods of skin testing employed at present. It cannot be denied that bacterial infection of the bronchial mucosa and upper respiratory tract plays an important role in many children with asthma, allergen sensitive positive and negative reactors.

With all of her causal factors eliminated the clue to the diagnosis of bacterial asthma in a child can be based only on the information derived from a detailed history and repeated clinical observations of the cause and effect of infections on the asthmatic state. About 18 per cent of the children make up this group now classified under the allergen sensitive nonreacting group for obvious reasons. All of these patients have varying degrees of chronic bronchitis and the relationship between attacks of asthma and infections is quite pronounced.

Sensitization to drugs in children in recent years has been on the increase. Aspirin and penicillin sensitivity are the most common.

Sensitization to molds resulting in asthma was first stressed by van Leeuwen (13) and later by Fernberg (14) among others. The latter reported an incidence with the scratch technic with his molds of 40 per cent and states that such a positive reaction almost invariably denotes clinical allergy to molds. The most common offender is *Alternaria*.

2. NONALLERGEN SENSITIVE ASTHMA (PARA ASTHMA NONIMMUNOLOGIC)

From the point of view of etiology and the pathologic conditions found in these children which have a direct bearing on the etiology, they must be differentiated from the main group. These cases are caused directly by an enlarged thymus, by enlarged bronchial lymph nodes (tuberculous and nontuberculous), by atelectasis of a portion or of an entire lung or by any pathologic condition inducing tracheobronchial stenosis or interference with lung function. In other words a child with paraasthma manifests clinical signs and symptoms of asthma plus the pathologic condition causing it. The children have a positive family history of allergy and are inherently asthmatic in type.

Paraasthma usually occurs within the first two years of life and the characteristic findings are the gradual onset of asthmatic symptoms with only brief periods of remission from symptoms. The chest reveals the usual signs of asthma and the roentgenograms in the majority of cases confirm the presence of the pathologic condition causing the partial or

their own homes 80 per cent continued to be free from asthma or to have only an occasional spell of wheezing. We have learned that parentectomy for the intractable asthmatic child can be successfully performed and is a rational procedure for the rehabilitation of the total child. However we have not yet uncovered the basic mechanism responsible for the recovery.

OUTGROWING ASTHMA. In a certain number of children outgrowing asthma does actually occur. Statistics on this phase of asthma are not available. Because of the phenomenon of outgrowing asthma, children who are given the benefit of rational modern therapy overcome their asthma much sooner and more satisfactorily than those who are consigned to the fate of merely outgrowing their affliction. The danger of replacing early appropriate treatment with that of waiting and hoping lies in the fact that meantime serious complications may supervene and thereby considerably diminish the chances the child has of becoming relieved of asthma. In the light of our present knowledge every effort should be made

matter how lengthy.

RESULTS OF TREATMENT. Appropriate treatment relieves asthma in many instances for life yet recurrences are common and investigation into and treatment of its causes again bring about freedom from symptoms. Allergic diseases are essentially chronic diseases. In many instances observation over extended periods of time with repeated courses of treatment is frequently necessary before complete relief can be accomplished. It can be conservatively estimated that about 80 per cent of the children are either entirely or markedly relieved of asthma as a result of proper modern therapy.

SUMMARY

There are 50 000 000 children in the United States. Ten per cent or 5 000 000 children have allergy in need of treatment one half of whom have asthma or hay fever or both. The majority of children with untreated hay fever contract asthma. Asthma is the most common chronic ailment of children.

Asthma may be broadly defined as dyspnea with wheezing. It may occur in acute attacks or it may persist more or less all the time with wheezing as the predominant symptom and when triggered by acute respiratory infection it then is often called asthmatic bronchitis.

When an attack of asthma persists for more than forty eight hours refractory to the use of epinephrine hydrochloride and other drugs the attack is referred to as Status Asthmaticus. When asthma is protracted and remains severe over a long period of time despite appropriate modern treatment it is referred to as Intractable Asthma.

The history is the first and one of the most important steps in determining

causal factors of asthma. The history has a direct and significant bearing on the interpretation of the skin tests and the form of therapy to be instituted. All available methods of testing should be used with due regard for the safety of the patient in the search for causal allergens. A positive skin reaction to an allergen reveals a child with allergies (positive reactor) who may or may not have active clinical allergic symptoms.

Nonreactors who have been treated with pollen or other inhalant extracts with the average doses at the upper limit usually used for the positive skin reacting patients will invariably fail to be relieved of their symptoms. The need for larger doses of specific allergenic extracts is the final goal of treatment for protection in the skin refractory group of cases.

With the recognition of the pitfalls of allergy testing it is at times possible to take appropriate steps to avoid or minimize their occurrence and thereby protect the patient.

Repeated respiratory infections may undermine a child's response to hyposensitization treatment to the extent that not only does the treatment fail to afford relief from asthma but may at times aggravate it. On the other hand the larger group of children receiving hyposensitization treatment either become less susceptible to respiratory infections or are not adversely affected with asthma during the course of the infection.

During the last three years the incidence of deaths from asthma in children has increased. Eosinophilia and edema are the cardinal pathological findings of allergic asthma.

The ideal treatment is separation of the patient from the offending substance. From a practical standpoint this is not always feasible. The simplest and effective procedure is to desensitize (hyposensitize) the patient. The offending food is removed from the diet.

Often additional therapeutic agents termed nonspecific are used and at best offer temporary relief.

The removal of tonsils and adenoids does not relieve asthma except in a few instances and then the relief is only temporary. Elective operations should not be performed during the pollen seasons.

The injection of allergenic extracts during the poliomyelitis season is not contraindicated.

The antihistamine drugs for asthma are effective in infants and ineffective in older children.

The corticoid steroids alleviate but do not cure asthma. However their limitations and harmful effects should be clearly understood and respected.

The commonly accepted drugs used to control bronchitis wheezing spells and acute attacks of asthma are too well known for discussion here.

The children should be protected in their home environment from sensitizing substances known to cause asthma and hay fever.

The younger the patient and the sooner specific allergic treatment is begun the better are the prospects for controlling the asthmatic condition. Replacing early appropriate treatment with that of waiting for the child to outgrow the asthma leads to the danger of serious chronic complications and considerably diminishes the chances of ultimate relief. About 50 per cent of the children respond favorably to allergy treatment.

Emotional disturbances may play an important and distressing role in

children with asthma : About 10 per cent of all asthmatic children fail to respond to appropriate modern treatment in their own community. These children are the intractable asthmatics with various personality disorders and they often hold on to their crippling illness for reasons largely related to their human rather than physical environment.

The humane and most dependable therapeutic measure to break effectively the vicious circle of physical and emotional suffering in a child with intractable asthma is parentectomy — removal of the child from his human environment to a home or institution where a warm emotional climate is provided by sympathetic mother and father figures. Here relief from asthma sometimes occurring dramatically within a few hours or days gives the child courage to take a new lease on life. Here his personality emerges and develops slowly into mature ways. These observations were made at the nonsectarian Jewish National Home for Asthmatic Children at Denver, Colorado, where this type of child receives medical, psychologic, sociologic, educational and domiciliary care.

Follow up studies on 150 children who have returned to their own homes after an average absence of two years revealed that 90 per cent remained well while away from home. One or more years after they returned to their own homes 80 per cent continued to be free from asthma or to have only an occasional spell of wheezing. Parentectomy for the intractable asthmatic child can be successfully performed and is a rational procedure for the rehabilitation of the total child.

RÉSUMÉ

Il y a cinquante millions d'enfants aux États Unis. Dix pour cent d'entre eux, soit cinq millions d'enfants, sont atteints de maladies allergiques nécessitant des soins médicaux. La moitié de ces enfants souffrent d'asthme, de rhume des foies ou des deux à la fois.

La plupart des enfants atteints de rhume des foies et n'étant pas traités contractent l'asthme.

Pour dépeindre l'asthme à larges traits on peut le désigner comme une dyspnée accompagnée de sifflements respiratoires.

L'asthme peut survenir sous forme de crises aiguës ou il peut être de durée plus ou moins longue, la respiration sifflante étant le symptôme le plus marquant lorsque l'asthme est déclenché par une infection respiratoire aiguë on l'appelle fréquemment « asthme bronchitique ».

Quand une attaque d'asthme dure plus de quarante huit heures et résiste à l'administration de chlorhydrate d'adrénaline et d'autres médicaments, cette forme de la maladie est dénommée « état de mal asthmatique ».

Lorsque malgré un traitement moderne approprié l'asthme se prolonge et reste grave on le désigne sous le nom d'« asthme invétéré ».

L'historique de la maladie est un des éléments primordiaux pour pouvoir déterminer les causes de l'asthme. Cet historique a une importance directe et significative pour l'interprétation des tests cutanés et le choix du traitement.

Pour la recherche des allergènes en cause toutes les méthodes de tests

ne doivent être employées qu'avec les précautions nécessaires pour la sécurité du malade

Une réaction cutanée positive à un allergène démontre chez un enfant l'existence d'un état d'allergie (réacteur positif) qu'il présente ou ne présente pas de symptômes cliniques actifs d'allergie. Les « non réacteurs » traités avec des pollens ou d'autres extraits d'inhalants (comme on les utilise généralement pour les tests cutanés) à des doses moyennes allant jusqu'à la limite supérieure ne verront jamais disparaître par ce moyen leurs symptômes pathologiques.

Des doses plus fortes d'allergènes spécifiques sont nécessaires pour obtenir la protection des malades appartenant au groupe des « non réactifs ».

La connaissance des surprises que peuvent réserver les tests de l'allergie permet parfois de faire le nécessaire pour qu'elles se produisent le plus rarement possible et ainsi de protéger le malade.

Des infections respiratoires répétées peuvent diminuer la réaction d'un enfant au traitement de désensibilisation si bien que non seulement il n'apporte aucun soulagement à l'asthme mais peut encore aggraver la maladie. Par ailleurs des groupes nombreux d'enfants traités par la désensibilisation deviennent moins réceptifs aux infections respiratoires ou bien ne sont plus atteints d'asthme au cours de ces infections.

Au cours des trois dernières années le taux de la mortalité par l'asthme a augmenté parmi les enfants. Dans l'asthme allergique l'éosinophilie et l'œdème bronchique sont des constatations primordiales.

Le traitement idéal serait de séparer le malade de l'allergène nocif. En pratique cela n'est pas toujours réalisable. La méthode la plus simple et la plus efficace est la désensibilisation (hypo-sensibilisation) du malade. On supprime du régime alimentaire les aliments nocifs. Souvent l'adjonction à bon escient d'autres agents thérapeutiques dits non spécifiques procurent au malade un soulagement temporaire.

L'ablation des amygdales et des végétations adénoïdes n'atténue l'asthme que dans des cas exceptionnels. Encore s'agit-il que d'un soulagement temporaire. Les opérations O.R.L. ne doivent pas être pratiquées pendant les saisons polliniques.

Il n'y a pas de contre-indication aux injections d'extraits d'allergènes pendant la saison de la poliomyélite.

Les médicaments antihistaminiques agissent sur les enfants en bas âge mais pas sur les enfants plus âgés.

Les cortico-stéroïdes atténuent l'asthme mais ne le guérissent pas. Cependant il faut bien connaître les limitations et les dangers qu'ils présentent et en tenir compte.

Les remèdes habituellement employés contre la bronchite, les sifflements respiratoires et les crises aiguës d'asthme sont trop connus pour qu'il en soit discuté ici.

Les chances de dominer l'asthme sont d'autant meilleures que le malade est plus jeune et que le traitement spécifique de l'état allergique a pu commencer plus tôt. Si au lieu de traiter à temps d'une manière appropriée l'enfant on attend de le voir « sortir en grandissant » de la maladie, il existe un danger de voir s'installer de sérieuses complications chroniques et les chances de guérison sont considérablement diminuées.

Environ 80 % des enfants réagissent favorablement aux traitements allergiques

Les troubles émotifs peuvent exercer une influence importante et aggraver l'asthme des enfants. Environ 10 % des enfants asthmatiques ne réagissent pas aux traitements modernes et appropriés quand ils se trouvent dans leur milieu familial. Ces enfants sont des cas d'asthme rebelle qui s'accompagnent de diverses maladies de la personnalité résultant beaucoup plus de leur entourage que de leur condition physique.

Le traitement le plus sûr et le plus humain pour ces enfants atteints d'asthme rebelle est de briser le cercle vicieux de leurs souffrances physiques et psychiques en pratiquant la « parentectomie ». Nous voulons dire par là que l'enfant doit être retiré de son entourage social et transféré dans un foyer ou une institution où il retrouvera un climat affectif chaleureux et familial. Dans ce nouveau climat l'amélioration de l'asthme survient parfois avec une rapidité spectaculaire en quelques heures ou quelques jours et l'enfant reprenant courage « signe un nouveau bail » avec la vie. Sa personnalité se fait jour et se développe lentement jusqu'à sa maturité.

Ces observations ont été faites au Home National Israélite pour les enfants asthmatiques à Denver (Colorado) U.S.A. Dans cette institution non confessionnelle les enfants reçoivent des soins médicaux, psychologiques, sociaux. Il y est pourvu à leur vie « familiale » et à leur éducation.

Nous avons étudié les cas de 150 enfants retournés dans leurs familles après des absences d'une durée moyenne de deux ans. Cette étude nous a montré que 90 % de ces enfants étaient restés libres d'asthme pendant la période où ils étaient absents de chez eux. Un an ou plusieurs années après leur retour dans leurs familles 80 % continuaient à être libérés de leur asthme et n'avaient qu'occasionnellement des crises de sifflements respiratoires.

Pour les cas d'asthme rebelle des enfants la « parentectomie » peut être pratiquée avec succès. C'est là un moyen rationnel de parvenir au rétablissement total tant physique que moral de l'enfant.

ZUSAMMENFASSUNG

Es gibt 50 000 000 Kinder in den Vereinigten Staaten. 10 Prozent oder 5 000 000 Kinder haben behandlungsnotwendige Allergien, die Hälfte hat Asthma, Heufieber oder beides zugleich. Die meisten Kinder mit unbehandeltem Heufieber bekommen auch Asthma. Asthma ist das am meisten verbreitete chronische Leiden von Kindern.

Asthma kann ganz allgemein als mit Keuchen einhergehende Dyspnoe definiert werden. Es kann in akuten Attacken auftreten oder mehr oder weniger die ganze Zeit mit Keuchen als vorherrschendem Symptom bestehen bleiben, wenn es von einer akuten Respirationsinfektion überlagert wird, dann wird es oft asthmatische Bronchitis genannt.

Wenn eine Asthmaattacke länger als 48 Stunden gegen Epinephrinhydrochlorid und anderen Medikamenten refraktär bleibt, so wird diese Attacke als Status Asthmaticus bezeichnet. Wenn Asthma protrahiert verläuft und über eine längere Zeit trotz geeigneter moderner Behandlung

schwer bleibt, dann wird es *ungebandigtes Asthma* (*intractable Asthma*) genannt

Die Anamnese ist die erste und eine der wichtigsten Handlungen um die Kausalfaktoren des Asthma aufzudecken. Die Anamnese hat direkten und bedeutsamen Bezug zur Auslegung der Hautteste und auf die zu verordnende Behandlungsmethodik. Beim Forschen nach kausalallergenen sollen für die Gesundheit des Patienten alle gültigen Testmethoden verwendet werden. Eine positive Hautreaktion einem Allergen gegenüber zeigt ein Kind mit Allergien auf (positiv Reagierender) das aktive klinische Allergiesymptome haben kann oder auch nicht.

Nicht Reagierende die mit oberen Dosisdurchschnittswerten wie sie gewöhnlich für im Hauttest positiv reagierenden Patienten verwendet wurden von Pollen und anderen Inhalationsstoff extrakten behandelt wurden werden unveränderlich ihre Symptome beibehalten. Die Verwendung grosserer Dosen von spezifischen Allergenextrakten ist das Endziel der Behandlung zum Schutz der *... ..*

Mit dem Bekanntwerden der *...* geworden geeignete Massnahmen oder ihr Auftreten zu verringern und dadurch den Patienten zu schützen. Wiederholte Infektionen der Atemwege können die Antworthreaktion des Kindes der Desensibilisierung gegenüber solchermassen untergraben dass die Behandlung nicht nur Asthma nicht zum Verschwinden bringt sondern es mit der Zeit noch verschlimmert. Andererseits wird der Gross teil der mittels einer Desensibilisierung behandelten Kindern entweder weniger empfänglich für Respirationinfektionen oder er wird nicht von erschwerenden Asthmaanfällen während des Infektionsverlaufes befallen.

Während der letzten drei Jahre hat die Asthmasterblichkeit bei Kindern zugenommen. Eosinophilie und Ödem sind die hauptsächlich pathologischen Zeichen für allergisches Asthma.

Die Idealbehandlung ist die Trennung des Patienten von der krankheitsauslösenden Substanz. In der Praxis ist dies aber nicht immer durch *... ..*

verwendet und bedingen im besten Falle ein zeitweiliges Freisein von Symptomen.

Tonsillektomie und Entfernung der Rachenmandeln kuriert Asthma nicht ausgenommen einige wenige Fälle und in denen ist die anfallsfreie Zeit nur vorübergehend. Aufschiebbare Operationen sollen in der Pollensaison nicht durchgeführt werden.

Während der Poliomyelitis-saison ist die Injektion von allergenen Extrakten nicht kontraindiziert.

Antihistaminpräparate sind in der ersten Kindheit wirksam bei älteren Kindern hingegen aber nicht.

Die corticostereoiden Stoffe erleichtern Asthma heilen es aber nicht. Jedoch sollen ihre Anwendungsbegrenzungen und schädlichen Wirkungen bekannt sein und respektiert werden.

Die gewöhnlich bei Bronchitis, Keuchen und akuter Asthmaattacke angewandten Medikamente sind zu gut bekannt um hier näher darauf einzugehen.

Die Kinder sollen in ihrer häuslichen Umgebung vor Asthma und Heufieber erzeugenden sensibilisierenden Substanzen geschützt werden.

Je jünger der Patient und je früher mit der spezifischen Allergiebehandlung begonnen wird, um so besser sind die Aussichten Asthma unter die Kontrolle zu bekommen. Wenn man die geeignete Frühbehandlung mit dem Warten des Kindes auf das sogenannte dem Asthma entwachsen vertauschen will, so erzeugt man damit eine Gefahr von ernsthaften chronischen Komplikationen und vermindert die Chance einer entgeltigen Heilung beträchtlich. Ueber 80 % der Kinder sprechen auf Allergiebehandlung günstig an.

Emotionelle Störungen können bei Kindern mit Asthma eine wichtige und ernsthafte Rolle spielen. Ueber 10 % aller asthmatischen Kinder sprechen in ihrer gewöhnlichen Umgebung auf eine geeignete moderne Behandlung nicht an. Diese Kinder sind die ungebändigten Asthmatischer mit verschiedenen Persönlichkeitsstörungen und sie behalten ihre verkrüppelnde Krankheit aus Gründen, die mehr in Verbindung mit ihrer menschlichen als mit ihrer physikalischen Umwelt stehen.

Die humane und wirkungsvollste therapeutische Massnahme um den *circulus viciosus* von physischen und emotionellen Leiden bei einem an ungebändigtem Asthma erkrankten Kinde sicher zu durchbrechen ist die Entfernung von den Eltern (Parentectomy) die Entfernung des Kindes von seiner menschlichen Umgebung und Aufnahme in ein Heim oder eine Institution, wo ein freundliches emotionelles Klima von sympathischen die Vater und Mutterstelle vertretenden Leuten geschaffen wird. Hier tritt Heilung vom Asthma manchmal schon effektiv innerhalb einiger Stunden oder Tage auf, was dem Kind den Mut zu neuem Leben gibt. Diese Beobachtungen wurden in dem keiner Sekte angehörigen

Jewish National Home für asthmatische Kinder in Denver, Colorado gemacht, wo diese Art von Kindern medizinische, psychologische, soziologische, erzieherische und häusliche Fürsorge erhielten.

Studien an 150 Kindern, die nach einer durchschnittlichen Abwesenheit von 2 Jahren nach Hause zurückkehrten, zeigten, dass 90 % sich während ihrer Abwesenheit wohl befanden. Ein bis zwei Jahre nach ihrer Rückkehr in die Familien blieben 80 % weiterhin frei von Asthma oder hatten nur sporadisch Keuchenfälle. Parentektomie kann für das Kind mit einem ungebändigtem Asthma erfolgreich durchgeführt werden und ist eine rationelle Massnahme, um die Person des Kindes wieder voll und ganz herzustellen.

RESUMEN

Hay 50 millones de niños en los Estados Unidos de Norte América de los cuales el 10 % es decir 5 millones padecen alguna forma de alergia que requiere tratamiento médico. La mitad de esos alérgicos tiene asma o fiebre de heno o ambos. La mayoría de los niños con fiebre de heno no tratada llega a presentar asma. El asma es la enfermedad crónica infantil más frecuente.

El asma puede ser definido de manera general como una disnea con sibilancias. Puede presentarse como episodios agudos o puede ser más o menos permanente con las sibilancias como síntoma característico y

cuando se agrava con una infección respiratoria aguda es llamado a menudo «bronquitis asmática»

Cuando un ataque de asma persiste durante mas de 48 horas y no cede al tratamiento con clorhidrato de epinefrina u otras drogas similares recibe el nombre de «status asmaticus» Cuando continua y permanece severo durante largos períodos a pesar de tratamientos modernos y adecuados se lo denomina «asma intratable»

La historia clínica es el primer paso y el mas importante para establecer la etiología del asma y es por otra parte fundamental para interpretar correctamente las pruebas cutáneas y decidir la terapéutica a utilizar Todos los métodos disponibles de testificación practicados con las precauciones debidas deben ser ensayados para localizar al alérgeno responsable Una reacción positiva indica un niño con alergias (reactivo) que puede presentar o no síntomas alérgicos clínicos activos

En los pacientes que no presentan sensibilidad cutánea (no reactivos) el tratamiento con extractos de polen o inhalantes en las dosis usuales invariablemente fracasa En estos casos la protección se alcanza solamente cuando se utilizan dosis mayores que las necesarias para los pacientes reactivos

El conocimiento de los riesgos de la testificación permite a veces tomar las medidas necesarias para eliminarlo o disminuirlo protegiendo por lo tanto al paciente

Las infecciones respiratorias a repetición pueden llegar a modificar la respuesta del paciente a tal punto que el tratamiento hiposensibilizante no solamente resulta inactivo sino que a veces agrava la sintomatología Por otra parte la mayoría de los niños tratados se hace menos susceptible a las infecciones respiratorias o son menos afectados por el asma en el transcurso de las mismas

La incidencia de la mortalidad infantil por asma ha aumentado en los últimos tres años Las características patológicas principales en el asma alérgico son la eosinofilia y el edema

El tratamiento ideal es la eliminación de la sustancia causal lo cual no siempre es realizable prácticamente El procedimiento mas simple y efectivo consiste en desensibilizar (hiposensibilizar) al paciente Si se trata de un alimento se lo elimina de la dieta

Diversos agentes terapéuticos llamados no específicos son utilizados a menudo y en el mejor de los casos sólo producen una mejoría pasajera

La extracción de las amígdalas y vegetaciones no mejora el asma, a excepción de unos pocos casos en que la mejoría es solo temporaria Deben evitarse las operaciones otorrinolaringológicas durante la estación polínica

La inyección de extractos alérgicos durante la época poliomiéctica no está contraindicada

Los antihistamínicos son efectivos en los niños de corta edad e inefectivos en los mas grandes

Los corticoides alivian pero no curan el asma No obstante debe tenerse muy en cuenta sus limitaciones y efectos nocivos

Las drogas de uso corriente en las bronquitis y asma son bien conocidas y no serán discutidas

Los niños deben ser protegidos en el ambiente familiar de las sustancias sensibilizantes reconocidas como causantes de asma y fiebre de heno

Las perspectivas de una mejoría son mayores cuanto más joven sea el paciente y cuanto mas pronto se comience el tratamiento específico. La actitud de esperar que el niño evolucione favorablemente al crecer disminuye considerablemente la probabilidad de una mejoría y puede conducir a serias complicaciones crónicas. Aproximadamente el 50 % de los niños responde favorablemente al tratamiento alergico.

Los trastornos emocionales pueden desempeñar un papel importante y enojoso en los niños asmáticos. Mas o menos el 10 % de los niños es refractario al tratamiento llevado a cabo en su propio medio. Estos niños constituyen el grupo de asmáticos intratables con diferentes trastornos de su personalidad y a menudo la causa de su enfermedad reside en el ambiente humano que los rodea mas que en el ambiente físico.

La medida terapéutica mas humanitaria y mas segura para quebrar el círculo vicioso de sufrimiento físico y emocional de un niño con asma intratable es la «padrectomía» es decir el alejamiento del niño del ambiente familiar en alguna institución donde encuentre un cariñoso y simpático clima emocional. En estos casos la mejoría del asma que a veces se presenta dramáticamente en unas pocas horas o días confiere al niño el valor necesario para poder tomar un nuevo impulso en su vida. Su personalidad emerge y se desarrolla lentamente de una manera mas madura. Estas observaciones han sido efectuadas en la Jewish National Home for Asthmatic Children organización no sectaria en Denver Colorado donde este tipo de niños recibe atención médica psicológica sociológica educativa y familiar.

Observaciones sobre 150 niños que volvieron a sus hogares luego de una ausencia media de dos años indican que el 90 % estuvo libre de síntomas durante el alejamiento. Uno o mas años despues de la vuelta el 80 % continuaba libre de asma o tenía solamente trastornos leves y esporadicos. En el caso de los niños asmáticos intratables la «padrectomía» es un procedimiento racional para la total rehabilitación del paciente y puede ser aplicada con resultados satisfactorios.

REFERENCES

- 1 PESHKIN (M. M.) *Am J Dis Child* 31 763 1926
- 2 PROETZ (A. W.) *Ann Otol Rhin and Laryng* 39 87 1930
- 3 PESHKIN (M. M.) *Am J Dis Child* 32 862 1926
- 4 TUFT (H. S.) and PESHKIN (M. M.) *To be published*
- 5 PESHKIN (M. M.) *Am J Dis Child* 36 89 1928
- 6 COOKE (R. A.) *J Immunol* 1 201 1916
- 7 PESHKIN (M. M.) *Am J Dis Child* 33 880 1927
- 8 FALLIER (C. J.) BEKAROGLU (M.) and PESHKIN (M. M.) (to be published)
- 9 ROWE (A. H.) *The Elimination Diets and The Patient's Allergy* Lea and Febiger Philadelphia 1944
- 10 PESHKIN (M. M.) Unpublished date
- 11 PESHKIN (M. M.) Unpublished date
- 12 WALKER (I. C.) *J M Research* 35 487 1917
- 13 VAN LEEUWEN (W. S.) *Allergic Diseases* J. B. Lippincott Company Philadelphia 1925
- 14 FEINBERG (S. M.) *Allergy in Practice* Year Book Publishers Chicago 1946
- 15 PESHKIN (M. M.) *Am J Dis Child* 38 774 1930
- 16 PESHKIN (M. M.) and Tuft H. S. *Quart Rev. Ped* 11 7 1956

SYMPOSIUM II

**Propriétés physico-chimiques
des anticorps**

**Physico-chemical properties of
allergic antibodies**

**Physiko-chemische
Eigenschaften der Antikörper**

**Propiedades físico-químicas
de los anticuerpos**

INTRODUCTION

by

BRAM ROSE M D

(From the Division of Immunochemistry and Allergy McGill University Clinic
Royal Victoria Hospital Montreal)

There are few subjects as intriguing to the allergist as the nature and significance of antibodies. It is therefore with great anticipation that we look forward to hearing the presentations of the various members of this symposium all of whom are recognized experts in this complex field. A brief review of the subject in relation to diseases of hypersensitivity will serve as a point of departure for the more detailed and advanced views which are to follow.

Of all the various properties ascribed to known different antibodies there are three which are common to all. These are (1) that they are protein in nature (2) there is an increased production following exposure to antigen and (3) they have an affinity for the specific antigen. It is generally held that antibodies are normal gamma globulins with a particular immune specificity. According to the template theory they possess an alteration in configuration which is complementary to the antigen as a consequence of being synthesized in relation to an antigen template. They are said to differ from each other only by a small difference in configuration at the reactive site. There is some difference of opinion regarding this concept and it has been suggested that different antibodies probably arise from different cell types.

The reticulo endothelial system lymphocyte and plasma cell are thought to be involved in the production of gamma globulin and antibody. It seems reasonably clear that the plasma cell is the ultimate source of the finished product and this will be elucidated by Dr. Dixon who has done much work on the problem. Gamma globulin has been demonstrated in

that such patients not only may have resistance to certain viral infections but also may develop allergic manifestations with skin sensitizing antibody demonstrable by skin testing. It is probable that many of these cases represent a marked hypogammaglobulinemia rather than a complete

absence of this protein since relatively minute quantities of skin sensitizing antibody are required for skin testing

The definition of the plasma proteins is a difficult procedure and must be interpreted with care. For example gamma globulin in terms of electrophoretic mobility is probably made up of many diverse forms of protein. When serum is analysed by ultracentrifugation the proteins separate out in a different manner since the method depends both on the size and shape of the various moieties. In addition to an albumen and a globulin peak both of which account for approximately 97 p. 100 of the total protein a small fraction of heavy or macromolecules of the S 19 variety separates out as well. This small fraction which is derived from the beta and gamma globulins has assumed considerable interest in recent years for it has been shown to contain a number of important antibodies. These include the isoagglutinins the latex or agglutinating factor useful in the diagnosis of rheumatoid arthritis, the antibody to thyroid which is found in Hashimoto's disease and as will be described by Dr Schon skin sensitizing antibody. It is of interest that blocking antibody does not reside in this fraction. Clearly then as methods of detection improve the definition of antibody must be related to the method used and undoubtedly present concepts will be altered.

There are a number of classifications of antibodies. Those which occur without any obvious antigenic stimulation are termed natural antibodies as compared to acquired antibodies which arise only after exposure to a known antigen.

At least two other forms of antibody are of importance in allergy. These are humoral and cellular. The former consist of a variety of different types of which precipitating and non precipitating are two chief forms. So called precipitating antibody is believed to be necessary for most patterns of animal hypersensitivity such as anaphylaxis the Arthus phenomenon and the lesions of vasculitis. This antibody will form a precipitate in the test tube when antigen is added will fix complement is heat stable and does not occur unless antigenic stimulation is provided. Because skin sensitizing antibody does not possess these properties and is found in man without obvious prior antigenic stimulation it was given the name reagin and thought to be a very different substance as compared to classical antibody. This concept is under considerable scrutiny since it is now possible to demonstrate combination of antigen and skin sensitizing antibody *in vitro*. In addition the evidence that injection of a foreign protein such as diphtheria toxin in man may give rise not only to precipitins but also to skin sensitizing antibody both of which may be demonstrated by conventional means and both of which will neutralize toxin suggests that these two types of antibody must be closely related. This aspect of the problem as well as the significance of blocking antibody will be considered by Dr Sherman Dr Schon as well as Dr Kabat.

Resistance to infection and allergy or hypersensitivity are related to the same basic mechanism and the essential difference between the two states has so far remained an enigma. One of the most dramatic of the body reactions to invasion by foreign organisms be they bacterial viral or parasitic is the formation of antibody with a specific affinity for some part of the invading organism. While this is undoubtedly a defense mechanism

on the part of the host it is the same series of events which in certain circumstances gives rise to hypersensitivity or allergy

The importance of antibody as a factor in the production of allergic disease is based on the premise that an antigen antibody complex is formed which in turn produces the various symptoms which may be observed. It is well known however that in many of the clinical states of man which have been accepted as being allergic in nature antibody cannot be demonstrated with existing methods. Not only is this true for the more complex diseases such as those involving connective tissue but it also holds for some of the more common forms of allergy such as certain cases of asthma and rhinitis. Take for example those patients in whom either asthma or skin and joint manifestations may be induced by the administration of penicillin or the sulpha compounds. In some of the former positive skin tests may be elucidated both by the direct as well as the indirect method of passive transfer but in a fair percentage no such antibody can be demonstrated. Another example is the allergic individual who develops an infection followed or accompanied by asthma rhinitis or not infrequently urticaria. What kind of antibody is involved in these cases of undoubted bacterial allergy?

There is the opposite state of affairs in those individuals who come of an allergic background with large quantities of skin sensitizing antibody demonstrable both by direct and indirect means but who are devoid of all clinical manifestations even when exposed to the specific antigen excepting for the skin reaction. What then is the precise significance of skin sensitizing antibody? While the answer to this question is unknown at present it is possible as has often been postulated that tissue or fixed antibody may be of marked importance but this has not as yet been demonstrated for the skin sensitizing type of antibody. It is also probable that some metabolic alteration is responsible for the difference between the clinically aller

demonstrated by Dr Chase and will be considered by him later in this symposium. Here too there are some interesting questions for it has been shown that in animals sensitized to tuberculin tissue sensitivity may exist in the absence of skin sensitivity.

Because of the morphological changes which are observed in the various disease entities grouped under the heading of collagen or connective tissue diseases and the fact that in many such patients numerous allergic manifestations may precede the onset they have been thought to depend on an antigen antibody mechanism. While time does not permit a detailed review of the nature of so called autoantibodies it is now clear that some such mechanism must play a role. Thus the production of such lesions as vasculitis, carditis and nephritis by the injection of a large dose of foreign serum or the induction of lesions of the central nervous system and other tissues by the use of homologous tissue in Freund's adjuvants or a similar medium is well established. Indirect evidence for the existence of antibody in the form of gamma globulin has been provided by the application of the Coons fluorescein labelling technique to many tissues obtained by biopsy or necropsy from patients with a variety of clinical syndromes including

rheumatic fever glomerulonephritis polyarteritis DLE and amyloidosis to mention but a few. It should be emphasized however that this is indirect evidence since the demonstration of gamma globulin in a lesion is not incontrovertible evidence that it is antibody with a specificity for the tissue in which it is found. Thus gamma globulin may also be found in joint lesions induced by trauma. However as investigation advances it is becoming more obvious that the gamma globulin identified in these lesions is indeed antibody particularly in those experimental lesions associated with circulating antibody and more specifically in the lesions of thyroiditis (Hashimoto's disease) and other diseases related to the production of auto-antibodies. It might be pointed out here that certain of the normal tissue proteins are foreign to the individual in whom they reside in that they do not come into contact with the circulation under normal circumstances.

In concluding these somewhat rambling remarks it may be well to point out that one of the chief difficulties in the investigation of antibody systems is the nature of antigens the vast majority of which are impure. It is not surprising therefore that the resultant antibody should also be impure in the sense that it may apparently possess several different qualities or indeed may consist of different antibodies each with a specificity to some component of the complex antigen. This aspect of the problem will be dealt with by Dr Kabat and Dr Grabar.

SUMMARY

The subject of antibodies is of paramount importance to the allergist since the manifestations of allergy are related to combination of antigen with antibody. Many problems exist such as the complexities of antigens the source of antibody and its relation to cell types such as lymphocyte and plasma cells. We are thus to hear about more advanced techniques regarding the isolation of both humoral and cellular antibodies their location in cells tissues and plasma proteins and the significance of these relative to allergic mechanisms. Techniques used such as electrophoresis and ultracentrifugation have provided newer concepts and pointed up differences between naturally occurring antibodies and those which occur as a consequence of antigenic stimulation. The interpretation of such results must be made with care in relation to the method used. Thus gamma globulin is probably made up of many different protein complexes. Similarly most antigens or allergens are quite complex substances and may as a result give rise to multiple antibody responses. The more recent and significant advances in this field will be presented and discussed by the members of this symposium all of whom are internationally recognized experts in this field.

RÉSUMÉ

La question des anticorps présente un intérêt capital pour l'allergologue du fait que les manifestations de l'allergie sont liées à la combinaison d'un antigène avec un anticorps.

De nombreux problèmes se posent tels que la complexité des antigènes, les sources productrices d'anticorps et leurs rapports avec les cellules de types divers telles que les lymphocytes et les plasmocytes.

Nous allons entendre des exposés sur les techniques les plus perfectionnées concernant l'isolement des anticorps humoraux et cellulaires, la détermination de leur location dans les cellules, les tissus et les protéines du plasma et la signification de ces données pour l'interprétation des mécanismes de l'allergie.

L'emploi des techniques telles que l'électrophorèse et l'ultra centrifugation ont donné naissance à de nouveaux concepts et permis de reconnaître les différences qui existent entre les anticorps spontanés et ceux qui se reproduisent sous l'influence stimulatrice d'un antigène. L'interprétation des résultats obtenus doit être faite avec circonspection et soin en tenant compte des procédés employés.

Ainsi la gamma globuline est-elle constituée par plusieurs complexes protéiques différents. De même la plupart des allergènes ou antigènes sont des substances essentiellement complexes; leur administration peut déterminer plusieurs types d'anticorps.

Les progrès les plus récents et les plus intéressants réalisés dans ce domaine seront présentés par des conférenciers qui sont tous d'une renommée mondiale dans ce domaine.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Gebiet der Antikörper ist für die Allergieforscher von grösster Bedeutung, seitdem man die allergischen Manifestationen auf eine Antikörper-Antigenreaktion zurückführt. Es bestehen viele Probleme wie die Komplexität der Antigene, die Herkunft der Antikörper und die Beziehungen zu Zelltypen wie den Lymphozyten und Plasmazellen. Wir müssen so fortschrittlichere Techniken finden. Techniken hinsichtlich der Isolierung von humoralen und zellulären Antikörpern, ihrer Lokalisation in den Zellen, Geweben und Plasmaproteinen und deren Bedeutung für die Allergie-Mechanismen. Techniken wie die Elektrophorese und die Ultrazentrifuge führten zu neueren Anschauungen und liessen Unterschiede zwischen den natürlichen Antikörpern und jenen, die nach einer Antigenstimulierung auftreten, erkennen. Die Interpretierung solcher Resultate muss immer die dabei verwendete Methode berücksichtigen. So scheinen die Gamma Globuline aus vielen verschiedenen Protein-Komplexen zu bestehen. Die meisten Antigene und Allergene sind ebenso ganz komplexe Substanzen und können so viele Antikörper-Antwortsreaktionen bedingen. Die neuesten und wichtigsten Fortschritte auf diesem Gebiet werden von den Teilnehmern dieses Symposiums präsentiert und diskutiert werden. Von Teilnehmern, die alle auf diesem Forschungsgebiet international bekannte Experten sind.

RESUMEN

El tema de los anticuerpos es de importancia fundamental para el alergista puesto que las manifestaciones alérgicas están vinculadas a la combinación entre antígenos y anticuerpos. Existen infinidad de problemas tales como la complejidad de los antígenos, el origen de los anticuerpos y su relación con los diferentes tipos de células tales como linfocitos y células plasmáticas. Es de esperar, por lo tanto, el desarrollo de técnicas nuevas y mejores en lo que respecta a la purificación de anticuerpos humorales y celulares y su caracterización entre las proteínas del plasma, células y tejidos y su vinculación con los mecanismos alérgicos. Las técnicas usadas actualmente como electroforesis y ultracentrifugación han originado nuevos conceptos y han establecido diferencias entre los anticuerpos naturales y los que se forman como consecuencia de la estimulación antigénica. La interpretación de estos resultados debe hacerse con mucho cuidado y teniendo en cuenta el método utilizado. Así, por ejemplo, muchos complejos proteínicos entran en la composición de la gama globulina. De la misma manera, la mayoría de los antígenos o alérgenos son sustancias muy complejas y producen como consecuencia anticuerpos diferentes. El autor presenta los últimos y más importantes resultados en este campo para ser discutidos por los participantes de este symposium, todos los cuales son expertos reconocidos.

SKIN SENSITIZING AND BLOCKING ANTIBODIES

by

WILLIAM B. SHERMAN, M. D.

(From the Allergy Department, Presbyterian Hospital, Columbia University, New York)

The first evidence that the blood of allergic patients contains a substance capable of producing passive sensitization was offered by Ramirez (1) in 1919. He reported the case of a previously non-allergic patient with pernicious anemia who was transfused with blood from a donor sensitive to horses. There was no reaction at the time, but several days later when the recipient rode in a horse-drawn vehicle he had asthma. This phenomenon of passive general sensitization by transfusion has been studied in greater detail by Loveless (2) and others. They showed that when blood from a person with hayfever is transfused into a non-sensitive person, the sensitizing substance disappears from the circulating blood in a few hours to become fixed in the skin and mucosae where its presence is manifested by positive skin and conjunctival tests which persist for weeks.

The more familiar phenomenon of local passive sensitization was described by Prausnitz and Kustner (3) in 1921. They showed that injection of a small amount of serum from an allergic patient into the skin of a non-allergic person produced a localized sensitization with the same character and specificity as that manifested by skin tests upon the allergic individual.

Sera of a large proportion of atopic patients showing well-marked immediate type skin reactions to intracutaneous tests with antigen will produce this phenomenon in the skin of most normal persons. The practical

an indirect method of skin
well known

reagin to the active prin-

ciple of such sera because of doubt as to its relationship to previously known antibodies. At the time the reagin was believed to be limited to the human species and to result from hereditary influences. The importance of contact with the antigen in causing its development was not then established. Subsequent studies have shown that antibodies with the same capacity to produce the Prausnitz-Kustner reaction may be induced in persons without any apparent hereditary tendency to allergy by injections of horse serum or ascaris antigen. Antibodies with the same property have been found in spontaneously sensitive dogs and cattle and experimentally induced in rabbits and guinea pigs by injecting ovalbumin (6). For these

reasons the general descriptive term 'skin sensitizing antibody' appears preferable to 'atopic reagin'.

From the transfusion experiments described it is inferred that the skin sensitizing antibody is present in the skin and mucosae of allergic persons and gives rise to clinical symptoms and skin reactions. Bradel has shown that nasal polyps of allergic persons contain skin sensitizing antibodies in concentrations 40 times more than in their sera (7). Attempts to recover such antibodies from skin have not been successful.

The passive sensitization produced by intracutaneous injection of allergic serum is sharply localized to the site of injection and persists for several weeks suggesting the antibody has a strong affinity for the skin. With a small amount of antigen no reaction will be obtained if the test injection misses the original site by as little as one or two centimeters. This requires great care in marking the sensitized sites but has the advantage that the passive nature of any sensitization elicited may be proved by a control test in an untreated area of the skin. While the antibody remains strictly localized antigens spread freely in the non allergic person and injection of a sufficiently large amount of antigen (usually in the range of 0.2 mgm of antigen nitrogen) elsewhere in the body will produce a reaction in the sensitized site.

In the case of sera highly sensitive to certain foods such as egg, fish or nuts the same reaction may occur if the specific food is eaten by the passively sensitized subject (8). Wheals produced by such systemic exposure to antigen are rarely more than 2-3 cms in diameter suggesting that this is the limit of spread of antibody in the skin.

The visible reaction observed apparently results from the effects on the blood vessels of the skin produced by histamine liberated from a bound form by the antigen antibody reaction. The liberation of histamine from human allergic blood and tissues by antigen is readily demonstrated in vitro (9-10). The possible implication of other intermediaries such as 5-hydroxy tryptamine and acetyl choline cannot be completely excluded but the marked inhibition of the reaction by large doses of antihistamine drugs suggests that histamine is the principal factor.

This rather complex biological reaction is in general an exceedingly sensitive indicator of the antigen antibody reaction. A site made with a active anti-castor bean serum reacting to as little 3×10^{-8} micrograms of antigen nitrogen. However the intensity of the observed reaction may be influenced by the amount of tissue bound histamine and by the reactivity of the blood vessels to free histamine both of which may vary in different normal individuals. Experimentally it may be shown that exhaustion of bound histamine by a previous injection of 48/80 inhibits the subsequent reactions to antigen. A temporary local refractory state may also be produced by previous stimulation of the site with free histamine (11).

These biologic variables are reflected in the differences of reaction of apparently normal skins. Thus when dilutions of the same highly potent anti-castor bean serum were injected into 5 receptive individuals one reacted to a titre of 1:100, two to 1:1000 and two to 1:10,000 (12). It is apparent that such dilution titres do not accurately indicate the absolute amount of antibody in the serum. However they can be used to compare two sera in the same test subject at the same time.

Within limits the threshold of reaction appears to depend on the product of concentrations of antigen and antibody in the site. Thus if undiluted serum reacts with 3×10^{-5} micrograms of antigen nitrogen the 1:10 dilution will react to approximately 3×10^{-4} and 1:100 with approximately 3×10^{-3} . However a dilution is soon reached which will not react with even 1:0 microgram. There is no apparent prozone and no point of optimal proportions.

The reaction with antigen uses up a certain amount of antibody and after a sufficiently strong reaction the site will no longer react to the same antigen. This specific neutralization is permanent in contrast to the non specific refractory state produced by stimulation of the site with histamine which lasts a few days.

Successive tests on the skin site are not an exact method of demonstrating neutralization of antibody since that small volume of antigen injected may not reach all parts of the sensitized area.

If the sensitizing serum is mixed with antigen before injection into the skin site neutralization takes place at once. Thus if portions of the same serum mixed with differing amounts of antigen are used to prepare a series of sites subsequent testing with an excess of antigen reveals a sharp point of neutralization (12). This neutralization test is of value in the study of blocking antibodies to be discussed later.

By definition the Prausnitz Kustner reaction is the method of demonstrating the skin sensitizing antibody. However because of the biologic and technical problems of using human skin as an indicator many attempts have been made to find some other test which can be related to its presence. Sera of hayfever patients containing the skin sensitizing antibody do not give precipitin reactions or produce passive anaphylaxis in the guinea pig. Sera of persons artificially sensitized to horse serum and containing skin sensitizing antibodies often show both of these properties but sera of persons spontaneously sensitive to horse serum which are equally active in skin sensitization do not.

When skin sensitizing antibodies are experimentally induced in rabbits by injections of antigen precipitins are also formed but there is no quantitative correlation between the two properties of the serum. Artificially induced skin sensitizing antibodies in guinea pig sera are usually associated with anaphylactic antibodies but again there is no quantitative correlation (6).

Sera of some untreated atopic persons cause agglutination of red cells coated with the specific antigen but no technique yet devised gives results paralleling the Prausnitz Kustner reaction. The same may be said of the complement fixation reaction.

The addition of specific antigen to the whole blood of naturally allergic persons causes a release of histamine from the blood cells into the plasma (9). Middleton, Van Arsdel and I (13) have attempted to sensitize normal blood *in vitro* by the addition of plasma of allergic patients and then release histamine by addition of antigen. Although this passive sensitization has been successful in some cases the results are variable. As yet there is no *in vitro* method of determining the skin sensitizing antibody.

One of the best known characteristics of the skin sensitizing antibody is its thermolability. Sensitizing activity of serum is destroyed by heating at 56°C . for one to four hours and is not restored by the addition of comple-

ment This property enables us to separate blocking from skin sensitizing antibodies (14) However it is not a unique property of skin sensitizing antibodies since human precipitins may also be destroyed by heat and rabbit skin sensitizing antibodies are not

A more unusual property is the failure of the human skin sensitizing antibody to pass through the placenta from mother to fetus Guinea pig anaphylactic antibodies and essentially all human antibodies that have been studied readily pass from the maternal to the fetal circulation The impermeability of the human placenta to skin sensitizing antibody was reported by Bell and Erickson (15) and has been confirmed in the Roosevelt Hospital laboratories (16) In many of the same cases hemagglutinins typhoid agglutinins and diphtheria antitoxin were shown to be transmitted

While it is well known that most antibodies are gamma globulins the chemical nature of the skin sensitizing antibody is less easily established By the older methods of salt fractionation it was found to be included in the pseudoglobulin Vaughan and associates (17) applied Cohn's method of alcohol fractionation to allergic sera The skin sensitizing activity was not limited to any one fraction but was greater in fraction III d which consists chiefly of beta globulin

Attempts to correlate skin sensitizing activity with electrophoretic fractions of the serum proteins have given confusing results Newell (18) by Tiselius electrophoresis found it to be in the gamma globulin Using convection electrophoresis Loveless and Cann (19) found activity to be related to beta globulin while Campbell and Cann (20) thought it might be related to alpha 2 Schon and Rose (21) used starch electrophoresis and found the activity mainly in gamma globulin Menzel and Cooke (31) after applying a variety of electrophoretic and chemical methods report that it cannot be fixed in any one component and suggest that it differs from classical antibodies by complexing with various protein components of the serum

It has been noted that skin sensitizing antibodies (associated with precipitins) may be induced in humans by injections of horse serum and in rabbits and guinea pigs by injections of ovalbumin In general the injection of pollen antigens into non allergic persons does not produce skin sensitizing antibody Evidence of the relation of inhalation of pollen to development of this antibody is indirect While patients predisposed by heredity may become sensitized to only a few of the many pollens to which they are exposed sensitization is never found to pollens whose geographic distribution precludes the possibility of exposure

After sensitization is established further exposure to the pollen antigen by the injection treatment of hayfever usually produces a 3 fold to 10 fold increase in the titre of antibody during the first 2 or 3 months of treatment (22) Obviously this is not desensitization such as is possible in anaphylaxis Treatment of longer periods of time may be accompanied by a drop in the antibody titre to or below its original level

In some cases when a patient sensitive to two pollens is treated with only one it is found that the titre of reaction to both pollens increases proportionately (22) This suggests the possibility that the same antibody may react with both pollens but further evidence would be needed to establish the point

When a hayfever patient is treated with injections of pollen extract and the serum is repeatedly studied by the dilution and neutralization tests both of which might be expected to indicate the amount of sensitizing antibody the titres of the two tests do not change proportionately. This suggests that both the amount and the kind of antibody have changed as a result of injection treatment. Cooke and associates (23) attributed this change to the development of a blocking antibody distinct from the sensitizing antibody and competing with it for antigen. More direct evidence of the development of blocking antibody was offered by Loveless who showed that blocking antibody was thermostable and remained active when the skin sensitizing antibody was destroyed by heating serum at 56 °C (14).

The presence of blocking antibody in such heated sera can be demonstrated in several ways. The most direct is simply to mix the heated serum and a normal control serum. The two series in tests on sensitized sites are evidenced by decreased results. Results are usually obtained in tests on passively sensitized sites than in naturally sensitive skin since the amount of sensitizing antibody reacting with the antigen is fixed. In working with ragweed pollen this direct method often gives confusing results since the ragweed pollen extract contains several different antigens which are not all equally effective in stimulating formation of blocking antibody in the treated patient. By this test blocking antibody can be demonstrated only if it inhibits all of the ragweed antigens to which the site is sensitized (22).

The most commonly used method depends upon inhibition of the neutralization test by blocking antibody. Mixtures of a sensitive serum and various dilutions of antigen suitable for determining the neutralization point are set up in triplicate. To one series are added aliquots of the heated blocking serum to the others heated serum of an untreated hayfever patient and heated normal serum (14).

The end point in the series containing serum of the untreated hayfever patient is the same as with normal serum indicating the absence of blocking antibody before treatment. The neutralization point in the series containing serum of the treated patient is raised presumably because some of the antigen is bound by blocking antibody and cannot take part in the neutralization.

The blocking antibody does not form a visible precipitate with antigen but if sensitive techniques are used sera containing blocking antibody fairly consistently cause agglutination of red cells coated with antigen. Like the skin sensitizing antibody it does not passively sensitize guinea pigs and does not fix measurable amounts of complement.

In many other properties blocking antibody resembles the ordinary artificially stimulated antibodies rather than the naturally acquired skin sensitizing antibody. It shows less affinity for tissues than the skin sensitizing antibody and diffuses out an intracutaneous site within a day or two. Development of blocking antibody is readily induced in non allergic persons by repeated injections of well tolerated antigens in doses comparable to those used in the treatment of allergic patients. The blocking antibody

Like most other human antibodies it readily passes through the placenta from maternal fetal circulation (16). Unlike the skin sensitizing antibody which develops as a result of inhaling a multitude of antigens the blocking antibody shows the strict specificity typical of antibodies induced by injections of antigen.

Hampton Bukantz and associates (25, 26) have shown that the precipitation of ragweed antigen and rabbit anti ragweed serum is partially inhibited by the addition of blocking serum from a treated hayfever patient. Portnoy and Sherman (27) found that human sera containing blocking antibody for ragweed pollen specifically inhibited the fixation of complement by ragweed antigen and rabbit anti ragweed serum while sera of untreated ragweed sensitive patients containing only skin sensitizing antibody did not. This complement fixation inhibition test permits the detection of blocking antibody without the Prausnitz-Kustner procedure and so relates it to the more familiar immunologic reactions. However since it is less sensitive than the passive transfer method it is not a satisfactory substitute for routine use.

Since the development of blocking antibody is the principal immunologic change produced by successful injection treatment of hayfever and this antibody appears to bind the antigen when mixed with it it is quite logical to assume that it represents the actual mechanism of protection of the treated patient.

There is good evidence that the ability of the patient to tolerate progressively larger injections of pollen extract is correlated with the development of blocking antibody which protects against general reactions. This is illustrated by the findings in 13 cases of ragweed hayfever six of whom were sensitive only to fraction I of the pollen and 7 to both fraction I and II. All developed blocking antibody for fraction I but only one developed blocking antibody for fraction II. Those who developed blocking antibody for the fractions to which they were sensitive tolerated large doses of extract without reactions while those who were allergic to both fractions but developed blocking antibody only for fraction I had more reactions despite the fact that their top doses were lower (22).

General reactions occur when the antigen spreads through the blood stream from the site of injection to various shock organs. During this passage through the blood stream the blocking antibody has ample opportunity to combine with and inactivate the antigen. In clinical hayfever on the other hand the pollen reaches the shock organ directly and there is some question how effectively the blocking antibody demonstrated in the plasma but not yet in the tissues can protect.

This is illustrated by the method which Maunsell (28) used for determining blocking antibody. She took serum from the patient and mixed it with pollen antigen in various dilutions. Comparable control mixtures containing the same amounts of antigen in saline were made and the two compared in tests on the patient's own skin. The difference in the reaction produced by the presence

was capable of blocking antibody in the blood stream of the patient did not prevent the skin reaction when antigen saline mixtures were injected. The situation

may be similar when pollen grains fall on the sensitized nasal mucosa. Loveless (29) Alexander (30) and others have studied the relationship between the clinical results obtained in the treatment of hayfever and the titres of blocking antibody developed with conflicting results. No clear correlation has been established between the clinical and immunologic findings. The blocking antibody may be the protective factor but conclusive proof depends upon more accurate and objective methods of measuring the therapeutic results in hayfever.

SUMMARY

The skin sensitizing antibody is demonstrated in the sera of allergic patients by the Prausnitz Kustner phenomenon of passive transfer. No other method gives reliable evidence of its presence.

This antibody shows a striking affinity for the tissues. When injected into the blood stream it rapidly becomes fixed in the skin and mucosae where it persists for as long as two months. When injected intracutaneously it remains fixed at the site of injection for several weeks.

The skin sensitizing antibody is neutralized by reaction with adequate amounts of antigen so that no further reaction is elicited by antigen.

This antibody is destroyed by heating serum at 58°C and activity is not restored by complement. Unlike most antibodies it does not pass through the placenta. Chemically it has not been clearly linked with any one of the electrophoretic components of serum.

The blocking antibody is found in the sera of allergic patients only after treatment with injections of antigen. It does not act as a precipitin but may cause agglutination of antigen coated red cells. It can be demonstrated by its ability to inhibit the fixation of complement by the specific antigen and rabbit antisera.

This antibody does not sensitize skin nor show the marked affinity for tissues of the skin sensitizing antibody. It is thermostable at 56°C . This permits separation from sensitizing antibody. The blocking antibody passes through the placenta and moves in electrophoresis with the gamma globulin.

The development of blocking antibody appears to be related to the increased tolerance for injected antigen during treatment. Its relationship to clinical protection against hayfever is less clearly proven.

RÉSUMÉ

L'observation du phénomène de transfert passif de Prausnitz Kustner permet d'établir la présence d'un anticorps sensibilisateur de la peau dans le sérum des sujets allergiques.

Il n'existe pas d'autre méthode pour prouver de façon plus certaine la présence de tels anticorps.

Ces anticorps témoignent d'une remarquable affinité pour les tissus. Injectés dans la circulation sanguine ils se fixent rapidement sur la peau.

et sur les muqueuses ou ils restent pendant une durée de temps allant jusqu'à deux mois.

Quand ils sont injectés par voie intradermique ils demeurent fixes dans le derme au lieu de l'injection pendant plusieurs semaines.

L'anticorps sensibilisateur de la peau est neutralisé par une quantité appropriée d'antigène de telle sorte que l'antigène ne provoque plus de réaction ultérieure. Cet anticorps est détruit quand le sérum est chauffé à 58° et le complément ne lui rend pas son pouvoir actif. A la différence de la plupart des anticorps celui-ci ne traverse pas le placenta.

Chimiquement il a été clairement rattaché à n'importe lequel des composants électrophorétiques du sérum.

L'anticorps bloquant est formé dans le sérum sanguin des malades allergiques après injection répétées d'antigène. Il ne se comporte pas comme une précipitine mais peut provoquer l'agglutination des globules rouges enrobés d'antigène. Sa présence peut être démontrée par sa propriété d'inhiber la fixation du complément par l'antigène spécifique et par des anti-sérum de lapin.

Cet anticorps (bloquant) ne sensibilise pas la peau et n'a pas pour les tissus l'affinité marquée de l'anticorps sensibilisateur réaginique. Il est thermostable à 56° ce qui permet de le séparer de l'anticorps sensibilisateur.

L'anticorps bloquant semble conditionner l'accroissement de la tolérance de l'antigène lors du traitement de désensibilisation.

Son incidence sur la protection clinique contre le rhume des foins est moins nettement prouvée.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Beobachtung des Phänomens der passiven Uebertragung nach Prausnitz-Kustner gestattet in der Haut allergischer Personen die Anwesenheit eines hautsensibilisierenden Antikörpers festzustellen.

Es existiert keine andere Methode die Anwesenheit dieses Antikörpers mit Gewissheit nachzuweisen.

Dieser Antikörper zeigt eine bemerkenswerte Affinität zu den Geweben. Wenn er in den Blutkreislauf injiziert wird, so bindet er sich sehr rasch in der Haut und den Schleimhäuten, wo er bis zu 2 Monate bleibt.

Wenn er subkutan injiziert wurde, so bleibt er in der Epidermis am Ort der Injektion während mehrerer Wochen fixiert.

Der hautsensibilisierende Antikörper wird durch seine Reaktion mit einer passenden Antigenmenge neutralisiert und zwar auf diese Weise, dass das Antigen keine späteren Reaktionen mehr auslöst.

Dieser Antikörper wird zerstört, wenn man das Serum auf 56° C erhitzt und das Komplement gibt ihm die aktive Fähigkeit nicht wieder. Zum Unterschied zu den meisten Antikörpern kann er die Plazenta nicht durchschreiten.

Chemisch wurde er nicht mit gewissen elektrophoretischen Komponenten des Serums in Verbindung gebracht.

Nur nach einer Behandlung mittels Antigeninjektionen findet man im Serum allergischer Patienten blockierende Antikörper vor. Seine Aktion

ist nicht die des Irazipitins aber er kann die Agglutination von Antigen beladenen roten Blutkörperchen auslösen. Seine Anwesenheit kann mittels seiner Fähigkeit die Komplementbindung durch das spezifische Antigen und dem Kaninchenantiserum zu verhindern nachgewiesen werden.

Dieser blockierende Antikörper sensibilisiert die Haut nicht und besitzt nicht die markante Gewebsaffinität des hautsensibilisierenden Antikörpers. Er ist bei 56° C thermostabil was seine Trennung vom sensibilisierenden Antikörper gestattet.

Der blockierende Antikörper geht durch die Plazenta durch und folgt in der Elektrophorese den Gamma Globulinen.

Die Bildung des blockierenden Antikörpers scheint mit der gesteigerten Toleranz dem im Verlaufe der Behandlung injizierten Antigen gegenüber zusammen zu hangen.

Sein Einfluss auf einen klinischen Schutz gegenüber dem Heuschnupfen ist nur ungenau bewiesen.

RESUMEN

La existencia en el suero de los enfermos alérgicos del anticuerpo sensibilizante de la piel se pone de manifiesto por la prueba de transferencia pasiva de Prausnitz Kustner no existiendo ninguno otro método válido. Este anticuerpo presenta una afinidad notable por los tejidos. Cuando se lo inyecta por vía intravenosa se fija rápidamente en la piel y las mucosas donde persiste hasta dos meses si se lo inyecta por vía intracutánea permanece varias semanas fijado en el sitio mismo de la inyección. El anticuerpo sensibilizante puede ser neutralizado por el antígeno en cantidades adecuadas es destruido por calentamiento a 58° y su actividad no aparece nuevamente por el agregado de complemento a diferencia de la mayoría de los anticuerpos es incapaz de atravesar la placenta químicamente se lo ha encontrado en todos los componentes electroforéticamente diferentes del suero.

El anticuerpo bloqueante aparece solamente después del tratamiento con inyecciones de antígeno. No es precipitante pero puede provocar la aglutinación de glóbulos rojos sensibilizados con el correspondiente antígeno y además inhibe la fijación del complemento por el sistema anticuerpo de conejo antígeno específico. Este anticuerpo bloqueante no sensibiliza la piel ni se fija en los tejidos es termoestable a 56° lo que permite su separación del anticuerpo sensibilizante atraviesa la placenta y migra electroforéticamente con las gamma globulinas. El aumento de anticuerpo bloqueante parece estar vinculado con la mayor tolerancia al antígeno inyectado durante el tratamiento. Su relación con la mejoría clínica de la fiebre de heno no está claramente demostrada.

REFERENCES

1. RAMIREZ (M. A.) *Horse Asthma Following Blood Transfusion* J. A. M. A. 73: 984 1919.
2. LOVELESS (M. H.) *Immunologic Studies in Pollinosis II Passive Sensitization of Man Through Transfusion* J. Immunol. 41: 15 1941.

- 3 PRALSITZ (C) and KUSTNER (J) *Studien über die Ueberempfindlichkeit Zentralbl* Bakt 86 160 1921
- 4 WALZER (M) *Indirect Method of Testing for Conditions of Atopic Hypersensitivity Second Preliminary Report J Allergy* 1 231 1930
- 5 COCA (A F) and GROVE (E F) *Studies in Hypersensitivity VIII A Study of Atopic Reagents J Immunol* 10 445 1925
- 6 SHERMAN (W B) *Experimental Production of Skin Sensitizing Antibodies The Nature and Significance of the Antibody Response* edited by A M Pappenheimer Jr New York 1953 Columbia University Press Chapter 8
- 7 BRADEL (P) *Serologic Investigation of the Edema Fluid of Nasal Polyps J Allergy* 23, 11 1952
- 8 WALZER (M) *Studies on Absorption of Undigested Proteins in Human Beings Simple Direct Method of Studying Absorption of Undigested Protein J Immunol* 14 143 1927
- 9 KATZ (G) and COHEN (S) *Experimental Evidence for Histamine Release in Allergy JAMA* 117 1782 1941
- 10 NOAH (J) and BRAND (A) *Release of Histamine in the Blood of Ragweed Sensitive Individuals J Allergy* 25 70 1954
- 11 BOWMAN (H L) and WALZER (M) *Studies in Reaginic and Histaminic Wheals I Effect of Reaginic and Histaminic Wheals upon the Subsequent Responsiveness of Passively Sensitized Cutaneous Sites J Allergy* 24, 126 1953
- 12 SHERMAN (W B) *Reaginic and Blocking Antibodies J Allergy* 28, 62 1957
- 13 MIDDLETON (E) VAN ARSDEL (P) and SHERMAN (W B) *Biochemical Characteristics of Histamine Release by Human Allergic Sensitizing Antibody Antigen Reactions — to be published*
- 14 MOVELESS (M H) *Immunological Studies of Pollinosis I The Presence of Two Antibodies Related to the Same Pollen Antigen in the Serum of Treated Hay Fever Patients J Immunol* 38 25 1940
- 15 BELL (S D) and ERICKSON (Z) *Studies in the Transmission of Sensitization from Mother to Child in Human Beings I Transfer of Skin Sensitizing Antibodies J Immunol* 20 347 1931
- 16 SHERMAN (W B) HAMPTON (S F) and COOKE (R A) *The Placental Transmission of Antibodies in the Skin Sensitive Type of Human Allergy J Exper Med* 72, 611 1940
- 17 VAUGHAN (J H) FAVOUR (C B) and JAFFEE (I H) *Partition of the Skin Sensitizing Antibody Among Alcohol Fraction Plasma Proteins J Allergy* 23 489 1952
- 18 NEWELL (J M) STERLING (A) OSMAN (M F) BURDEN (S S) and HESSE (L E) *Electrophoretic Separation of the Antibody from Human Allergic Serum J Allergy* 10 513 1939
- 19 CANN (J R) and LOVELESS (M H) *Distribution of Sensitizing Antibody in Human Serum Proteins Fractionated by Electrophoresis Convection J Immunol* 72, 270 1954
- 20 CAMPBELL (D H) CANN (J R) FRIEDMAN (T H) and BROWN (R A) *Reaginic Serum Fractions obtained by the Electrophoresis Convection Method J Allergy* 21 519 1950
- 21 SEHON (A H) FLYLES (T W) and ROSE (B) *Electrophoretic Separation of Skin Sensitizing Antibody from the Sera of Ragweed Sensitive Patients J Allergy* 26 329 1955
- 22 SHERMAN (W B) *Changes in Serological Reactions and Tissue Sensitivity in Hay Fever Patients During the Early Months of Treatment J Immunol* 40 289 1941
- 23 COOKE (R A) BARNARD (J H) HEBALD (S) and STULL (A) *Serological Evidence of Immunity with Co existing Sensitization in a Type of Human Allergy (Hay Fever) J Exper Med* 62, 733 1935

- 24 COOKE (R. A.) MENZEL (A. E. O.) KESSLER (W. R.) and MYERS (P. A.) *The Antibody Mechanisms of Ragweed Allergy. Electrophoretic and Chemical Studies I The Blocking Antibody* J Exper Med 101 177 1955
- 25 HAMPTON (S. F.) JOHNSON (M. C.) ALEXANDER (H. L.) and WILSON (K. S.) *Detection of Thermostable Antibody by Means of Precipitation Reaction* J Allergy 14 227 1943
- 26 BEKANTZ (S. C.) JOHNSON (M. D.) and HAMPTON (S. F.) *Quantitative Immunologic Studies with Allergens I Colorimetric Absolute Methods in the Analysis of Factors Influencing Precipitation of Ragweed Pollen Extracts and Homologous Rabbit Antisera* J Allergy 20 1 1949
- 27 PORTNOY (J.) and SHERMAN (W. B.) *Complement Fixation Studies in Ragweed Allergy* J Allergy 25 215 229 1954
- 28 MAUNTELL (K.) *Direct Tests for Blocking Antibody in Treated Hay Fever* Lancet 2 199 1947
- 29 LOVELESS (M. H.) *Immunological Studies in Pollinosis II The Relationship Between Thermostable Antibody in the Circulation and Clinical Immunity* J Immunol 47 165 1943
- 30 ALEXANDER (H. L.) JOHNSON (M. C.) and BEKANTZ (S. C.) *Studies on Correlation Between Symptoms of Ragweed Hay Fever and Titer of Thermostable Antibody* J Allergy 19 1 1948
- 31 MENZEL (A.) and COOKE (R. A.) -- In Press

PROBLEMS IN THE STUDY OF ALLERGIC ANTIBODIES

by

ELVIN A. KABAT, PH. D.

(From the Departments of Microbiology and Neurology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; Neurological Institute, Presbyterian Hospital, New York.)

There are many problems in the study of antibodies responsible for various allergic reactions which are being intensively studied and many of these will be considered at this Congress. However, I wish to discuss two problems, each of which illustrates some of the difficulties and pitfalls in applying immunochemical techniques to allergy, but at the same time has much to offer to those who will thoroughly explore all possibilities and consider with especial care the limitations of the materials with which we must all necessarily work.

The first problem is the nature of the antibody which has the capacity to induce the typical wheal and erythema in human skin. Individuals suffering from spontaneous allergies of the immediate type such as hay fever and urticaria frequently contain an antibody in their serum which can passively transfer this wheal and erythema type of skin sensitivity to normal subjects—the Prausnitz-Kustner reaction (1)—and it is this capacity which suggests that an antibody is responsible for the manifestations of hypersensitivity. Unfortunately, however, the Prausnitz-Kustner reaction is the only reliable procedure for detecting this kind of antibody. All efforts to demonstrate it by any of the usual *in vitro* serological reactions have failed. There are several possibilities to explain these failures, any of which may be true. First, the antibody may be a classical type of antibody but occurring usually in such small concentrations that amounts which can produce a Prausnitz-Kustner reaction are far below the levels which can be detected by any of the usual *in vitro* reactions such as precipitation, complement fixation, etc. Secondly, the antibody may be intrinsically unique in character so that it would combine with antigen without forming a precipitate, etc., even if present in amounts comparable to those in the usual types of precipitating sera. There is no basis currently available to permit a choice between these alternatives, and efforts to attribute the skin sensitizing properties of certain antibodies to a non-precipitating variety of antibody have been subject to various criticisms. These derive essentially from inability

to measure the amount of skin sensitizing antibody quantitatively and failure to exclude the presence of antibodies to impurities in the sera used

Attempts to study the properties of skin sensitizing antibodies are based upon earlier quantitative studies on systemic anaphylaxis (2-3) passive cutaneous anaphylaxis (4) and the Arthus reaction (5) which using precipitating antisera to well defined purified but not pure antigens provided an estimate of the quantities of antibody needed to produce these various types of allergic reactions these findings are well known to all of you Moreover it was possible by serial addition of small amounts of antigen as described by Heidelberger and Kendall (6-7) selectively to leave in the supernatant the so called non precipitating or co precipitating variety of antibody and it could be demonstrated that this variety of antibody was also equally potent per unit weight in producing systemic (8) anaphylaxis as was the antibody in the original serum It could produce passive cutaneous (9) anaphylaxis but was unable to produce an Arthus reaction (5) Antibody with lower aggregating capacity also showed less capacity to fix complement (10) More recently Weigle and Maurer (11) have shown that the non precipitating type of antibody can actually precipitate if complement is present The important point to remember is that all of these studies were carried out by actual injection of known quantities of antibody nitrogen using sera from different individual animals and with various antigens and have been confirmed in many laboratories these data are not seriously affected by the presence of small amounts of antibody to impurity

It had been known that some rabbit antisera possessed the power to sensitize human skin passively so that a typical wheal and erythema reaction would occur on injection of antigen into the site 24 hours later This antibody showed many of the characteristics of that occurring in human sera from patients with spontaneous allergies and it seemed reasonable to try to determine the relation of the skin sensitizing property of these rabbit antisera to the antibodies present Rabbit antisera to crystalline egg albumin were studied It was at first inferred that the skin sensitizing properties of the antiserum were due to non precipitating anti egg albumin (12) However it was known that only a proportion of the rabbits injected with crystalline egg albumin produced antisera with skin sensitizing properties for human skin The others though frequently containing substantial quantities of anti egg albumin did not possess this property (12)

A detailed reinvestigation of this problem by Dr John H Vaughan in this laboratory (13) showed that the anti egg albumin itself either as the mixture of

as the non
did not po
rable number of sera which did sensitize skin showed that in some instances a better wheal and erythema reaction was obtained with egg white conalbumin or ovomucoid than with crystalline egg albumin In other instances a better wheal and erythema reaction was obtained with egg white than with crystalline egg albumin crystalline conalbumin or ovomucoid All the anti egg albumin sera studied contained small amounts of antibody to other antigens present as trace impurities in the crystalline egg albumin used for immunization Antibodies found included anti conalbumin

anti-ovomucoid and anti lysozyme. Antibody to an unidentified antigen which gave a very slow band in agar diffusion (14) was identified by Dr Marie Kaminski (15) using immunoelectrophoresis (16-17) as probably antibody to the β_1 egg globulin. Anti β_2 egg globulin was also present (15). Skin

in the rabbit to certain antigens have the capacity to sensitize human skin whereas antibodies to the major identified proteins obtainable from purified egg proteins do not. The nature of the antigens which do give rise to skin sensitizing antibodies may shed light on the kinds of substances to which skin sensitivity readily develops. The results of this study tell us nothing about the properties of skin sensitizing antibodies themselves whether they are intrinsically non precipitating or whether if obtainable in adequate concentration, they would show *in vitro* reactions. More important however, the findings show the dangers in assuming that antisera contain antibody only to a single antigen no matter how pure it is thought to be. Each antiserum must be examined by as many technics as possible—agar diffusion immunoelectrophoresis quantitative precipitin studies etc. to establish the presence of impurities and their amounts if possible. Even this is not conclusive since failure to detect antibodies to impurities by a given set of technics does not preclude their being found as soon as a more sensitive technic is introduced.

The same kind of difficulty was encountered *but unfortunately not recognized* by Kuhns and Pappenheimer (18) in their studies on Schick negative humans immunized anamnesticly with diphtheria toxoid. One individual so stimulated produced a non precipitating variety of diphtheria antitoxin and his serum had the capacity to induce sensitivity of the wheal and erythema type on injection into Schick positive individuals. Other persons studied by Kuhns (19) produced non precipitating antitoxin which did not induce skin sensitivity. Kuhns and Pappenheimer (18-19-20) at first postulated two and then three varieties of diphtheria antitoxin—precipitating non skin sensitizing non precipitating skin sensitizing and non precipitating non skin sensitizing. It was first thought that anamnestic stimulation with purified diphtheria toxoid would induce only the production of antitoxin and their interpretation rested heavily upon this assumption. More recent studies by Kuhns and Dukstein (21) have shown that 11 of 53 subjects produced antibodies to one or more antigens other than antitoxin. Using a more sensitive and somewhat more flexible agar diffusion method described by Oakley and Fulthorpe (22) as modified by Preer (23) Dr Irving Finger and I (24) were able to detect in 8 out of 8 sera from Schick negative individuals immunized with the same Massachusetts State Laboratory toxoid used by Kuhns and Pappenheimer at least one and as many as five antibodies other than antitoxin. These antibodies were estimated to comprise at least 15 percent of the total antibody. While Kuhns and Dukstein (21) found antibody to impurities only in those individuals with very high antitoxin levels the antitoxin in the 8 individuals studied in our series was in the usual range. There is little doubt that with the preparations used antibody to impurities can be found in almost all individuals. Preparations of crystalline toxin prepared by Pope (25) and

the highly purified products of Relyveld *et al* (26) have not yet been studied. Moreover, the serum which was furnished by Dr. Pappenheimer from Hu, the individual reported to contain skin sensitizing non-precipitating antitoxin, was found by Dr. Finger (24) to contain precipitating antibody to an impurity other than antitoxin. The antitoxin itself was of the non-precipitating variety. The antibody to impurity was detectable by the Preer technique even though the sample of serum studied had declined in antitoxin content from 80 to 10 units per ml. Most of the correlations adduced by Kuhns and Pappenheimer (18) and by Kuhns (19) to establish the association between skin sensitivity and non-precipitating antitoxin were based on biological testing which is not capable of the precision necessary to prove their point in the presence of antibody to impurities. It must once again be inferred that probably one or more antigens contaminating diphtheria toxoid may well be capable of stimulating skin sensitivity and that the nature of these antigens and the reason for their production of this kind of sensitivity is as yet unknown.

The second major problem I should like to consider is the subject of the various polysaccharides, notably the pneumococcal polysaccharides, dextrans and levans which are antigenic in man and which stimulate the production of precipitins and skin sensitizing antibodies of the wheal and erythema type. These seem not to have received much attention from allergists.

In 1929 Tillett and Francis (27) reported that patients convalescent from pneumococcal lobar pneumonia showed a positive immediate skin reaction of the wheal and erythema type when tested with the specific capsular polysaccharide of the type of pneumococcus causing the disease and not with the specific polysaccharides of other types. With the proteins of pneumococcus a delayed type of skin reaction was obtained. The immediate wheal and erythema response was associated with the presence of type-specific antibodies in the blood and with recovery from infection. Cases which terminated fatally did not develop a positive skin test. Two of the cases of Type I pneumonia developed positive wheal and erythema reactions although they had received no serum therapy. Subsequently, Francis and Tillett (28) noted the appearance of skin sensitivity to several types of pneumococcal polysaccharides in patients who had received repeated intracutaneous injections of 10 μ g each of these other polysaccharides as controls for the specificity of the antibody response and found that these individuals had also developed circulating antibodies to these other pneumococcal polysaccharides. Unlike the antibodies appearing in convalescence, these heterologous antibodies appeared one to three weeks after recovery. 10 of 18 patients formed heterologous antibodies and developed immediate skin sensitivity to the corresponding heterologous polysaccharide; a group of 31 pneumonia patients who were not skin tested failed to develop heterologous antibodies during convalescence. These findings were confirmed by Finland and Sutcliffe (29). Finally, Francis (30) demonstrated that injection of 10 μ g of purified Type I polysaccharide into normal humans resulted in the development of wheal and erythema skin sensitivity and of type-specific agglutinins, precipitins and protective antibodies in the serum. A sample of Type I pneumococcal polysaccharide which had been degraded with alkali also showed the capacity to produce immediate skin sensitivity.

and circulating Type I antibody. It was also noted that tests for protective antibody were more sensitive than the skin test. Numerous other studies by Felton and coworkers (31) have also shown correlations between antibody content and skin sensitivity following immunization. With other types of

ings led to extensive investigation of the use of the pneumococcal polysaccharide for immunization of man (cf 33-34) including a large scale field trial which showed their effectiveness in providing active type specific immunity against pneumococcal pneumonia (35) the existence of an antigen antibody system associated with wheal and erythema type sensitivity does not appear to have stimulated the interest of the allergist.

There are many other aspects of the problem which are also intriguing. In 1933 Francis (36) proposed the use of an intracutaneous skin test with polysaccharide as a guide to therapy. In his original study in which horse anti pneumococcal serum was used in therapy he noted that the skin reaction did not appear to depend upon the presence of this antibody but upon the host's reactivity which probably represents the active formation of antibody such as encountered in the untreated patients. Finland and Suthff (37) however using 5 ml of a Felton antibody concentrate from horse serum reported the ability to induce a wheal and erythema response passively in a normal subject which lasted for about 6 hours. This would suggest passive transfer of the wheal and erythema response with concentrated horse antibody solutions. Other Felton solutions failed to do this however. It is of interest in this connection that while horse anti pneumococcal sera have always failed to produce passive anaphylaxis in the guinea pig Bailey and Raffel (38-39) reported obtaining passive anaphylaxis with Felton anti pneumococcal antibody solutions. These discrepancies deserve clarification. When rabbit anti pneumococcal sera came into use (40) it became evident that rabbit antibody could passively sensitize human skin so that the Francis

guide to rabbit serum therapy and indicated the need for using highly purified polysaccharide preparations to avoid non specific reactions especially to the group specific C carbohydrate. Wood (42) was able to obtain a positive wheal and erythema reaction in human skin on intracutaneous passive transfer of as little as one unit of rabbit anti pneumococcal serum to 5 normal subjects. Passive transfer to a normal subject was also accomplished by giving serum from a pneumonia patient who had been treated with rabbit anti pneumococcal serum until the Francis test was positive. In patients treated intravenously a positive wheal and erythema reaction to homologous polysaccharide was not obtained until a circulating antibody level of 0.1 unit or more per ml was reached. Also worth mentioning is the finding that in 2 patients with Type VII pneumonia who received bivalent rabbit Type V and Type VII antiserum the skin test to Type V became positive after 50 000 units while 1 160 000 and 1 800 000 units of Type VII were needed indicating the magnitude of the *in vivo* antigen antibody reaction in serum therapy. Wood (42) also noted that while

patients were critically ill the reactivity of the skin was greatly reduced Dingle and Seidman (43) using antiserum to *Hemophilus influenzae* type II noted a positive skin test in patients treated with rabbit antiserum but not with horse antiserum

With respect to passive transfer it is of interest to note that Finland and Sutliff (37) accomplished this with 130 ml Type II human convalescent anti pneumococcal serum in a patient who developed a positive wheal and erythema test within one hour The test could no longer be elicited a few days later

It is obvious that the system is ideal in many respects for fundamental work in allergy in man using homologous and heterologous antibodies The antigens as well as the antibodies are readily obtainable in purified form and much data are available on their properties and immunochemical behaviour With the abandonment of serum therapy in the treatment of pneumonia this problem was not pursued further

History however has a strange way of repeating itself and with the introduction of the use of dextran as a plasma volume expander in man (44) it was noted that some humans receiving injections of certain dextrans developed allergic reactions of an anaphylactic type (45 46) with some dextrans the incidence was as high as 50 percent while with others the reactions were much less common (47 48) Dextrans are bacterial polysaccharides built up exclusively of glucose and it was at first thought that they were non antigenic (44) Prior to the studies reported above the pneumococcal polysaccharides had also been thought to be non antigenic in man an over extrapolation from their non antigenicity in the rabbit

By analogy with the antigenicity of the pneumococcal polysaccharides in man (30 35) it was possible for us to demonstrate very simply that injection of 1 mg of dextran into humans resulted in the production of precipitating antibodies to dextran and of wheal and erythema sensitivity (49) These findings were confirmed by Maurer (50) In large scale field trials in humans with dextrans which had the capacity to cause allergic reactions a high degree of correlation was found between the existence of wheal and erythema skin sensitivity before infusion and the development of an allergic reaction to dextran (51) Similarly correlations could be obtained between the presence of precipitating antibodies to dextran before infusion and the development of allergic reactions (51)

The incidence of skin reactions to dextran in populations not deliberately exposed to dextran was higher with dextrans with more complex branched structures than with straight chain dextrans It was also considerably higher with native dextrans than with the partially hydrolyzed dextrans used as plasma expanders These findings called attention to the need for using straight chain dextrans and for eliminating higher molecular weight materials from dextrans prior to their use as plasma expanders as had been done by one manufacturer who had produced a dextran with a low incidence of allergic reactions (51) Based on these findings, it was

and of skin sensitivity to dextran in random populations Neill Suggs, Hehre and Jaffe (52) have shown that dextran is a common contaminant of

naturally of interest to determine whether normal rats had precipitating antibodies to dextran which might account for this effect. In some studies carried out in this laboratory (64) Mr Peter Z. Allen found no evidence for such precipitins. Neither could Halpern et al (62) find any evidence for the action of dextran attributable to a capacity to liberate anaphylatoxin *in vitro* from rat serum. This negative evidence might suggest that dextran

saccharides and their relation to skin sensitivity. Quantitative studies of the ability of human antibody to produce passive systemic and local anaphylaxis in animals as compared with anti polysaccharide produced in other species will also be of substantial importance.

The dextran antidextran system consisting as it does of an antigen made up exclusively of a single sugar has proven invaluable in studies on the relation of immunological specificity and chemical structure (65). Its use has made it possible to obtain information about the size of the combining site on the antibody molecule and has revealed that antibodies are heterogeneous with respect to the extent of the complementary areas on their combining sites (65-66). How this heterogeneity may influence the skin sensitizing properties of these antibodies remains to be determined in the future.

SEMI-REVIEW

Efforts to attribute the capacity of rabbit antisera to crystalline egg albumin and of human diphtheria antitoxic sera to sensitize human skin passively so that a wheal and erythema response occurs on contact with antigen will be examined critically. Evidence will be presented to show that the sensitizing capacity of these sera is due primarily to the presence of antibody to antigens present as impurities in the preparations used for immunization. The need to evaluate the extent of contamination of all antigens with impurities as a basic part of any investigation will be emphasized. The capacity of the pneumococcal polysaccharides and dextran to immunize humans with the development of wheal and erythema skin sensitivity will be considered and the advantages to the study of studying polysaccharide will be stressed.

RÉSUMÉ

L'auteur étu-
die pour attribuer
l'anti diphtherique
permettant d'i-
tution de l'antigène
sibilisation de ces
corps à l'égard
l'usage

rière critique les tenta-
tifs d'anti-ovalbumine
sensibiliser passiv-
ment le lapin
des preuves q-
essentielle.

des faites
humain
humaine
l'injec-
tion de sen-
sibilisation
pour

commercial sugar and these workers (53-54) have also isolated dextran producing organisms from the gastrointestinal tract so that ample opportunity exists for an antibody response. It is also well established that dextrans cross react with Types II, VII, VIII, IX, XII (55-56) horse and rabbit anti pneumococcal sera so that in some instances skin sensitizing antibody and the precipitins might possibly be a consequence of previous contact or infection with these organisms. Maurer (50) however found that immunization of humans with dextran did not affect their Type II, XII or VIII anti polysaccharide levels nor did absorption with these types of pneumococcal polysaccharides reduce their antidextran levels.

Recently Miss Bezer and I (57) have been able to obtain data on the relation of the molecular weight of dextran and its capacity to induce antibody formation and skin sensitivity in man. Commercial Solvents Corporation had prepared for the National Research Council a series of fractions of partially hydrolyzed dextrans of the B512 strain which now is used almost exclusively as a plasma expander. These fractions ranged in molecular weight from 16,400 to 412,000 and were subjected to careful fractionation to reduce the extent of polydispersity. When these fractions were injected into human beings it was found that fractions of molecular weights 90,700, 135,000 and 194,000 gave rise to precipitating antibodies in over 10 of 18 subjects, an incidence not significantly different from that found with native dextrans in man. However with fractions with average molecular weights of 51,300, 35,000 and 10,600 only 1 of 29 individuals showed a significant antibody rise of 2 $\mu\text{g N}$ per ml or more between the pre and post immunization serum samples. Quantitative precipitin tests on the sera of these individuals using the native B512 dextran gave essentially similar results 12/17 who received the fractions with molecular weights of 90,000 or above showed a significant rise in antibody as compared with 1/29 who received the three fractions of lower molecular weight. It is evident that with products of molecular weight 50,000 or less a significant decrease in the capacity to stimulate the formation of antidextran occurs.

The findings in this study with respect to skin sensitivity are of interest. With the dextran fractions the level of circulating antidextran which was associated with a definite wheal and erythema reaction was about 7 to 8 $\mu\text{g AbN/ml}$. However in individuals immunized with native dextrans in the earlier studies and skin tested with native dextran positive wheal and erythema reactions were observed with as little as 2 to 3 $\mu\text{g AbN/ml}$ (49). Evidently lowering of molecular weight reduces the capacity of dextran to elicit a skin reaction in immunized individuals. This is completely consistent with the findings in the random populations studied in which a much higher proportion of individuals showed skin sensitivity to native dextran than to the clinical dextrans.

As yet using the available antidextran sera with quantities of antibody N from 1 to 8 μg passive transfer in humans has not been accomplished. The findings thus far would suggest that considerably larger amounts of human antidextran would be needed to sensitize skin passively than are required with rabbit anti pneumococcal antibody as seen from Wood's studies (42).

Also worthy of further attention is the problem of the action of dextran as a histamine liberator in certain species notably the rat (58-63). It was

naturally of interest to determine whether normal rats had precipitating antibodies to dextran which might account for this effect. In some studies carried out in this laboratory (64) Mr Peter Z. Allen found no evidence for such precipitins. Neither could Halpern et al (62) find any evidence for the action of dextran attributable to a capacity to liberate anaphylatoxin *in vitro* from rat serum. This negative evidence might suggest that dextran has a direct histamine liberating effect in the rat. As such it is a useful tool for studying histamine liberation and the factors influencing it (60-61).

Obviously much remains to be done in the study of antibodies to polysaccharides and their relation to skin sensitivity. Quantitative studies of the ability of human antibody to produce passive systemic and local anaphylaxis in animals as compared with anti-polysaccharide produced in other species will also be of substantial importance.

The dextran-antidextran system, consisting as it does of an antigen made up exclusively of a single sugar, has proven invaluable in studies on the relation of immunological specificity and chemical structure (65). Its use has made it possible to obtain information about the size of the combining site on the antibody molecule and has revealed that antibodies are heterogeneous with respect to the extent of the complementary areas on their combining sites (65-66). How this heterogeneity may influence the skin sensitizing properties of these antibodies remains to be determined in the future.

SUMMARY

Efforts to attribute the capacity of rabbit antisera to crystalline egg albumin and of human diphtheria antitoxic sera to sensitize human skin passively so that a wheal and erythema response occurs on contact with antigen will be examined critically. Evidence will be presented to show that the sensitizing capacity of these sera is due primarily to the presence of antibody to antigens present as impurities in the preparations used for immunization. The need to evaluate the extent of contamination of all antigens with impurities as a basic part of any investigation will be emphasized. The capacity of the pneumococcal polysaccharides and dextran to immunize humans with the development of wheal and erythema skin sensitivity will be considered and the advantages to the allergist of studying polysaccharide systems will be stressed.

RÉSUMÉ

L'auteur étudie d'une manière critique les tentatives qui ont été faites pour attribuer au sérum de lapins anti-ovalbumine et au sérum humain anti-diphthérique la propriété de sensibiliser passivement la peau humaine permettant d'obtenir une réaction papulo-érythémateuse à la suite de l'injection de l'antigène. L'auteur apporte des preuves que la propriété de sensibilisation de ces sérums est due essentiellement à la présence d'un anticorps à l'égard des impuretés coutumes dans l'antigène utilisé pour l'immunisation.

L'auteur insiste sur l'importance d'évaluer le degré de contamination des antigènes par des impuretés et de considérer cette donnée comme fondamentale pour toutes les recherches dans ce domaine.

L'aptitude des polysaccharides pneumococciques et du dextran à sensibiliser l'homme avec l'apparition d'une réaction cutanée erythémato-papuleuse du type immédiat est étudiée et les avantages que les allergologues peuvent tirer de l'étude des substances polysaccharidiques sont soulignés.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden kritisch alle Arbeiten untersucht mit denen man versuchte den gegen kristallisiertes Eialbumin gerichteten Kaninchen Antiseren und den menschlichen Diphtherie Antitoxinen die Fähigkeit zuzusprechen die menschliche Haut passiv so zu sensibilisieren dass bei Kontakt mit dem Antigen Urticaria und Erythemreaktionen ausgelöst werden.

Es wird gezeigt dass die sensibilisierende Fähigkeit dieser Seren vor allem durch die Anwesenheit von Antikörpern bedingt ist die gegen Antigene gerichtet sind die als Verunreinigungen in den für die Immunisierung verwendeten Präparationen vorhanden sind.

Es wird die Wichtigkeit betont den Grad der Verunreinigung aller Antigene abzuschätzen und diese Angabe als Basis für alle in dieser Richtung hin anzustellenden Versuche zu verwenden.

Die Fähigkeit von Pneumokokkenpolysacchariden und Dextran die Menschen mit nachfolgender Ausbildung einer urtikariellen und ödematösen Hautüberempfindlichkeit zu immunisieren, wird studiert und es werden die Vorteile die im Studium des Polysaccharidsystems liegen für die Allergieforscher herausgestrichen.

RESUMEN

El autor examina críticamente los diversos trabajos en los que se trata de demostrar que el suero de conejo anti ovalbumina y el suero humano antidisférico poseen propiedades sensibilizantes de la piel humana de tal manera que el contacto ulterior con el correspondiente antígeno produce una reacción específica. Se demuestra que en realidad las propiedades sensibilizantes son debidas a anticuerpos contra ciertas impurezas presentes en los antígenos usados para la inmunización y se hace notar la necesidad de determinar cuidadosamente estas impurezas en todas las investigaciones.

El autor se refiere a la capacidad que presentan los polisacáridos de los neumococos y el dextran de inmunizar al hombre y producir la aparición de sensibilidad cutánea y recalca la importancia y las ventajas de estos sistemas en las investigaciones alérgicas.

REFERENCES

1. PRÄUSNITZ (C) and KUSTER (H) Zent. Bakt. 86 160 1921
2. KABAT (E. A.) and LANDOW (H) J. Immunol. 44 69 1946
3. KABAT (E. A.) Ann. J. Med. 3 535 1947 BENACERRAF (B) Att. del VI Cong.

- Int di Microbiologia Rome 1953 p 85 BENACERRAF (B) BIOZZI (G) and BRIOT (M) J Med Bordeaux 130 341 1953
- 4 OVARY (Z) Int Arch Allergy and Applied Immunol 3, 162 1952 Atti del VI Cong Int di Microbiologia Rome 1953 p 3 Progress in Allergy S Karger Basel 5 459 1958
 - 5 BENACERRAF (B) and KABAT (E A) J Immunol 64 1 1949
 - 6 HEIDELBERGER (M) and KENDALL (F E) J Exp Med 62, 697 1935
 - 7 KABAT (E A) and MAYER (M M) Experimental Immunochimistry Charles C Thomas Springfield Ill 1948
 - 8 BENACERRAF (B) and KABAT (E A) J Immunol 62, 517 1949
 - 9 OVARY (Z) and BIOZZI (G) Int Arch Allergy and Applied Immunol 5, 241 1954
 - 10 HILL (B) and OSLER (A G) J Immunol 75, 146 1955
 - 11 WEIGLE (W O) and MALKER (P H) J Immunol 79, 211 1957
 - 12 SHERMAN (W B) MENZEL (A E O) and SEEBORN (P B) J Exp Med 92 191 1950
 - 13 VAUGHAN (J H) and KABAT (E A) J Exp Med 97 821 1953
 - 14 VAUGHAN (J H) and KABAT (E A) J Immunol 73 205 1954
 - 15 KAMINSKI (M) *Personal communication*
 - 16 GRABAR (P) and WILLIAMS (C A Jr) Biochem Biophys Acta 10 193 1953
 - 17 WILLIAMS (C A Jr) and GRABAR (P) J Immunol 74 158 347 404 1955
 - 18 KUHN (W J) and PAPPENHEIMER (A M Jr) J Exp Med 95, 363 375 1952
 - 19 KUHN (W J) J Immunol 75 105 1955
 - 20 PAPPENHEIMER (A M Jr) J Immunol 75, 259 1955 Harvey Lectures 52, 100 1957
 - 21 KUHN (W J) and DUNSTIN (W) Bact Proceedings p 80 1956 J Immunol 79 154 1957
 - 22 OAKLEY (C L) and FULTHORPE (A J) J Path and Bact 65 49 1953
 - 23 PREER (J R Jr) J Immunol 77 52 1956
 - 24 FINGER (I) and KABAT (E A) — In press
 - 25 POPE (C G) and STEVENS (M) Lancet II 1190 1953
 - 26 RELYELD (E H) GRABAR (P) RAYNAUD (M) and WILLIAMS (C A Jr) Ann Inst Pasteur 90 688 1956
 - 27 TILLET (W S) and FRANCIS (T Jr) J Exp Med 50 687 1929
 - 28 FRANCIS (T Jr) and TILLET (W S) J Exp Med 52 573 1930
 - 29 FINLAND (M) and SUTLIFF (W D) J Exp Med 54 637 1931
 - 30 FRANCIS (T Jr) Proc Soc Exp Biol and Med 31, 493 1934
 - 31 FELTON (L D) and PRATHER (P F) U S Public Health Reports 54 1053 1939
 - 32 FINLAND (M) and BROWN (J W) J Clin Invest 17 479 1938
 - 33 HEIDELBERGER (M) MACLEOD (C M) KAI (S J) and ROBINSON (B) J Exp Med 83 303 1946
 - 34 HEIDELBERGER (M) MACLEOD (C M) and DILAPI (M) J Immunol 66 145 1951
 - 35 MACLEOD (C M) HODGES (R G) HEIDELBERGER (M) and BERNHARD (W G) J Exp Med 82 445 1945
 - 36 FRANCIS (T Jr) J Exp Med 57, 617 1931
 - 37 FINLAND (M) and SUTLIFF (W D) J Exp Med 54 653 1931
 - 38 BAILEY (G H) RAFFEL (S) and DINGLE (J H) Am J Hyg 25 581 1937
 - 39 BAILEY (G H) and RAFFEL (S) J Immunol 33 75 1937 Am J Hyg 27 1 1938
 - 40 GOODNER (K) HORSALL (I I Jr) and DELOS (R J) J Immunol 33 279 1937
 - 41 MACLEOD (C M) HOAGLAND (C L) and BRISON (P B) J Clin Invest 17 739 1938

- 42 WOOD (W B Jr) *J Clin Invest* 19 25 105 1940
- 43 DINGEL (J H) and STEINMAN (I R) *Ir Soc Exp Biol and Med* 46 34 1941
- 44 CRONWALL (A) and IMELMAN (B) *Acta Physiol Scand* 7 97 1944
- 45 BOHMANSSON (G) ROSENKVIST (H) THOREN (C) and WILANDER (O) *Acta chir Scandinav* 94, 149 1946
- 46 TURNER (F I) BUTLER (B C) SMITH (M E) and SCLUDDER (J) *Surg Gynec Obst* 88 661 1949
- 47 PULASKI (E J) BAKER (H) TARROW (A B) and AMSPACHER (W H) Reports to the National Research Council Subcommittee on Shock 1951
- 48 TARROW (A B) Dextran—a plasma substitute Thesis Baylor University 1951
- 49 KABAT (E A) and BURG (D) *Ann N Y Acad Sci* 55 471 1952 *J Immunol* 70, 514 1953
- 50 MAURER (P H) *Proc Soc Exp Biol and Med* 83 879 1953
- 51 KABAT (E A) TURINO (G M) TARROW (A B) and MAURER (P H) *J Clin Invest* 36, 1160 1957
- 52 NEILL (J M) HEHRE (E J) SUGG (J Y) and JAFFE (E) *J Exp Med* 70 427 1939
- 53 HEHRE (E J) and NEILL (J M) *J Exp Med* 83 147 1946
- 54 NEILL (J M) SUGG (J Y) HEHRE (E J) and JAFFE (E) *Proc Soc Exp Biol and Med* 47 339 1943
- 55 SUGG (J Y) and HEHRE (E J) *J Immunol* 43 119 1943
- 56 HEIDELBERGER (M) and AISENBERG (A C) *Proc Nat Acad Sci* 39 453 1953
- 57 KABAT (E A) and BEYER (A E) *Proc VII International Congress of Microbiology Stockholm Aug 4-9 1958 and (in press)*
- 58 VOORHEES (A B) BAKER (H J) and PULASKI (E J) *Proc Soc Exp Biol and Med* 76 254 1951
- 59 MORRISON (J L) BLOOM (W L) and RICHARDSON (A P) *J Pharm Exp Therap* 101 27 1951
- 60 MORRISON (J L) RICHARDSON (A P) and BLOOM (W L) *Arch Pharmacodyn et de therap* 88, 98 1951
- 61 HALPERN (B N) and BRIOT (M) *Comptes Rend Soc Biol* 148 939 1046 1954
- 62 HALPERN (B N) BRIOT (M) and NEVEU (Th) *Comptes Rend Soc Biol* 148, 308 1954
- 63 EDLUND (T) LOFCREN (B) and VALI (L) *Nature* 176 125 1952
- 64 ALLEN (P Z) and KABAT (E A) Unpublished studies
- 65 KABAT (E A) In (Wolstenholme G E W and O'Connor M ed) *Ciba Foundation Symposium on Chemistry and Biology of Mucopolysaccharides* J and A Churchill London p 42 1958
- 66 KABAT (E A) *J Immunol* 77 377 1956 *J Cell Comp Physiol* 50 supp 1 79 1957

PROPRIÉTÉS IMMUNO CHIMIQUES ET PHYSICO CHIMIQUES DES ANTICORPS PRÉCIPITANTS

par

Pierre GRABAR

(Institut Pasteur Paris)

Dans la grande majorité des cas en Biologie la découverte d'un phénomène précède de beaucoup l'isolement et la caractérisation du composé qui en est responsable. Il en a été ainsi dans le cas des anticorps dont l'existence a été admise à partir du moment où on a mis en évidence leurs activités. Leur isolement et la détermination de leurs propriétés physiques et chimiques n'ont débuté que bien plus tard. Entre temps plusieurs activités des anticorps ont été observées : protection contre une infection par un agent pathogène, neutralisation d'une toxine, agglutination de microbes ou de cellules, précipitation spécifique d'un antigène en solution, fixation du complément en présence de l'antigène, etc. La diversité des effets provoqués par les anticorps avait fait penser qu'à chacun de ces effets correspondait un anticorps différent, d'où la notion qui a persisté longtemps de la multiplicité des anticorps et d'où les noms différents utilisés pour les désigner : agglutinines, précipitines, lysines, ambocepteurs, antitoxines, etc. Cependant, en opposition à cette hypothèse de la multiplicité des anticorps ayant des activités différentes, certains auteurs ont proposé la notion de l'unicité des anticorps, en admettant que le même anticorps peut se manifester par diverses activités. Des résultats expérimentaux sont venus étayer cette dernière hypothèse. Les plus nets et les plus classiques sont probablement ceux qui ont été obtenus avec les anticorps anti polysides pneumococciques : il a été prouvé que ce sont les mêmes anticorps qui agglutinent les pneumocoques encapsulés, qui provoquent le gonflement des capsules, qui précipitent les polysides purifiés lorsqu'ils sont en solution, qui facilitent la phagocytose des microbes et qui protègent un animal ou l'homme contre l'infection par un germe virulent, à condition toutefois qu'il s'agisse bien du même type de pneumocoque.

Cependant, des données précises, obtenues surtout dans des recherches récentes, nous obligent maintenant à admettre une hétérogénéité des anticorps, même lorsqu'ils sont formés envers un antigène pur et homogène. C'est sur cette hétérogénéité des anticorps que nous allons insister dans ce rapport.

Il serait vain de tenter de décrire brièvement l'ensemble des connaissances actuelles sur les anticorps et nous nous excusons des nombreuses omissions que présente ce rapport (*) Mais nous avons préféré tout en passant en revue les principales propriétés des anticorps insister surtout sur trois aspects de la question à savoir 1° la définition des anticorps précipitants 2° l'hétérogénéité de certaines de leurs propriétés physico-chimiques et 3° l'hétérogénéité de leurs spécificités

Le titre de ce rapport comporte le terme d'anticorps « précipitants » tandis que celui du Professeur Kabat contient l'expression d'anticorps « allergiques » Or ces termes pourraient être interprétés différemment et amener des confusions

I En principe un *anticorps précipitant* est défini par le fait qu'il forme un complexe insoluble en milieu physiologique lorsqu'il se combine avec l'antigène homologue dans des proportions convenables Cette définition présente des faiblesses et nécessite des commentaires

1 On admet *a priori* que l'antigène est en solution ce qui n'est pas obligatoire On peut aisément envisager des exemples d'anticorps qui se fixeraient sur des antigènes qui ne sont pas en solution Or dans ces conditions comment peut-on définir un « anticorps précipitant » ?

2 Dans la majorité des cas l'antigène est une molécule volumineuse l'anticorps l'est toujours Ces molécules sont maintenues en solution par les relations étroites qui existent entre leurs groupements polaires et le solvant c'est à dire l'eau Lorsque le nombre des groupements polaires par rapport à la masse de la particule diminue la solubilité baisse L'insolubilisation du complexe forme par l'union d'un anticorps avec l'antigène homologue dépend donc en partie de la masse totale du complexe mais surtout du nombre de groupements qui restent libres et susceptibles de le maintenir en solution Ces groupements peuvent provenir soit de la molécule de l'anticorps soit de celle de l'antigène De ce fait la solubilité du complexe antigène anticorps peut dépendre de la solubilité initiale de chacun des composants et des proportions relatives de ces composants dans le complexe

L'existence de complexes antigène anticorps solubles dans la zone d'excès d'antigène et dans le cas d'anticorps anti protéine formés par le Cheval également dans la zone d'excès d'anticorps devrait pouvoir s'expliquer par l'importance relative de groupements restant libres et assurant ainsi la solubilité de ces complexes On sait d'autre part que les anticorps anti protéines d'un immunosérum de Cheval sont plus solubles que les anticorps anti polysaccharides du Cheval ainsi que les anticorps formés par exemple par le Lapin Notons enfin que différents systèmes antigène anticorps donnent des courbes de précipitation spécifique ayant des traces qui diffèrent souvent entre eux par l'extension du plateau du maximum de précipitation donc par la plus ou moins grande facilité de former des complexes solubles dans la zone d'inhibition On peut ainsi aisément prévoir des cas où la formation de complexes antigène anticorps solubles serait facilitée parce que l'antigène (ou le haptène) serait particulièrement soluble Il est probable qu'une des raisons de la non précipitation des anticorps par des produits de dégradation

(*) Nous nous excusons aussi auprès des auteurs dont nous n'avons pu citer les travaux

d'antigènes (*) est la formation de complexes solubles dont on admet l'existence puisqu'on observe une inhibition de la précipitation. On pourrait donc supposer que certains anticorps ne pourraient être mis en évidence à l'aide de la réaction de précipitation spécifique non pas parce que ces anticorps possèderaient des propriétés spéciales mais parce que l'antigène en aurait

3 En plus des propriétés qualitatives que nous venons d'envisager il ne faut pas perdre de vue l'aspect quantitatif de la réaction de précipitation spécifique. On peut admettre que la limite inférieure de visibilité d'un précipité

est ainsi d'après nos estimations la méthode d'hémagglutination passive des globules rouges tannés posséderait une sensibilité mille fois plus grande que la précipitation spécifique. Par conséquent lorsque la quantité d'anticorps présente dans un sérum est très faible et c'est le cas presque général les sérums hyperimmunisés mis à part il est parfois difficile de définir ces anticorps comme précipitants ou non précipitants tout simplement parce que leur taux est inférieur à la limite de la sensibilité de la méthode de précipitation spécifique.

4 Il n'est probablement pas inutile ici de mentionner que certaines espèces animales comme le Chien forment surtout des anticorps non précipitants même lorsqu'on essaye de les hyperimmuniser. D'autres animaux comme le Lapin ou le Cheval peuvent former à côté d'anticorps précipitants des proportions variables d'anticorps co-précipitants (c'est à dire qu'ils sont entraînés dans l'ensemble d'une précipitation massive mais ne forment pas de précipités par eux-mêmes) et d'anticorps non précipitants. La proportion de ces derniers peut être très grande. Ainsi Burton a constaté en utilisant un sérum de cheval hyperimmunisé avec de la sérum albumine humaine qu'au moins 25 % de l'antigène se trouvait sous forme de complexes solubles même dans la zone d'équivalence. Enfin on sait que le taux d'anticorps précipitants baisse souvent lorsqu'on conserve un sérum pendant des temps prolongés.

Ces quelques commentaires montrent jusqu'à quel point la tentative de définir une certaine catégorie d'anticorps par le fait qu'ils sont capables de former un précipité spécifique est fragile. Ils montrent aussi qu'il existe de nombreux cas où elle s'avère insuffisante ou même en défaut. Il semble donc qu'il faut être très prudent lorsqu'on veut classer des anticorps d'après ce critère et qu'il est souhaitable que d'autres critères soient adjoints lorsqu'on veut établir une classification.

II D'une manière assez générale l'étude des propriétés chimiques et physiques des anticorps a été faite sur des produits isolés de sérums d'animaux hyperimmunisés. Or comme nous allons le voir quelques observations prouvent qu'il existe des variations de certaines propriétés des anticorps au cours de l'hyperimmunisation. Il n'est donc pas exclu que les anticorps qui apparaissent les premiers possèdent des propriétés qui les distinguent de ceux que nous allons passer en revue.

(*) On admet généralement que la principale raison de l'absence d'un précipité est l'impossibilité pour ces substances de participer à la formation d'un réseau (lattice).

Au cours de ces dernières années plusieurs mises au point sur les propriétés des anticorps ont été publiées et tout récemment une revue très complète et détaillée a été écrite par Isher. Pour ne pas dépasser les limites de ce rapport nous ne mentionnerons que les principales données.

Tous les anticorps seriques connus possèdent les propriétés des globulines et il est impossible de les isoler du sérum à l'état pur par des techniques chimiques ou physiques. Les seuls procédés qui permettent de les extraire du sérum à l'état pur sont basés sur leur combinaison spécifique avec l'antigène. On arrive dans certains cas à isoler des anticorps purs en partant de complexes antigène anticorps. Dans la majorité des cas on est malheureusement obligé d'employer des procédés assez drastiques (tels qu'une forte acidité ou alcalinité, l'action d'enzymes) et on risque d'obtenir des produits partiellement modifiés ou même dénaturés ou dégradés qui ne peuvent pas être utilisés pour l'étude des propriétés des anticorps initiaux. Cependant l'utilisation de résines synthétiques semble prometteuse.

En partant de sérums très riches en anticorps on arrive à obtenir par des procédés physico-chimiques des fractions de globuline composées surtout par des anticorps. Quelques-unes des propriétés physiques des anticorps ont été déterminées sur de telles préparations.

Les teneurs des anticorps en divers acides aminés semblent être identiques à celles des γ globulines d'un sérum dit normal. Ces dernières sont particulièrement riches en acides aminés cycliques (tyrosine et tryptophane) et peu en acides oxyaminés mais pauvres en acides glutamique et aspartique.

On ne possède que peu de renseignements sur la structure intime des anticorps. Or pour comprendre la spécificité de leur combinaison avec les antigènes il faudrait connaître non seulement leur composition chimique globale mais aussi l'enchaînement et les positions respectives des acides aminés dans la partie de la molécule d'anticorps responsable de leur spécificité. Ce but n'est pas facile à atteindre et de nombreuses recherches seraient nécessaires. Parmi les moyens d'y parvenir le plus sûr serait de soumettre des anticorps à des clivages ménagés, d'isoler les fractions formées et d'étudier leur comportement en face de l'antigène homologue. Si l'on arrive à obtenir une sous-fraction de masse moléculaire relativement faible et encore capable de réagir avec l'antigène, il serait possible d'établir sa constitution précise comme on l'a déjà fait pour certains polypeptides naturels et même pour l'insuline. Le premier pas dans cette direction a été franchi par Parfentjev lorsqu'il a établi sa méthode de purification de l'antitoxine de Cheval par digestion pepsique ménagée. On sait que la molécule originale est clivée mais que l'activité antitoxique subsiste dans une des moitiés de cette molécule. Plus récemment Porter a trouvé que des produits de protéolyse partielle d'un anticorps bien que dépourvus de la capacité de précipiter l'antigène peuvent provoquer une inhibition de la précipitation. Ils étaient donc encore capables de s'unir avec l'antigène. Mais à notre connaissance une sous-fraction active n'a pas été isolée et étudiée.

Quelques déterminations des groupements des anticorps participant à leur union avec l'antigène ont été tentées par des techniques de blocage de certaines fonctions définies. Il semblerait que les groupements ϵ -amines de la lysine et les acides aminés cycliques jouent un certain rôle. D'après Singer

le groupement spécifique doit comporter plus d'un et moins de dix acides aminés

Il existe actuellement plusieurs méthodes qui permettent d'identifier des groupements terminaux libres des protéines. Quelques résultats de leur application à l'étude des anticorps ont été publiés. Ainsi Porter a trouvé que les anticorps de Lapin anti-ovalbumine possèdent un seul groupement amine terminal et que l'enchaînement peptidique terminal de cet anticorps d'ailleurs identique à celui des autres γ globulines du même serum serait le suivant : alanyl leucyl valyl aspartyl (et probablement glutamyl). M^{me} Orlans a trouvé également un groupement terminal d'alanine dans l'anticorps de Lapin anti-sérum albumine bovine. Cependant d'autres auteurs en étudiant des anticorps bovins anti-pneumocoque du type III ont observé plusieurs groupements terminaux. Ce fait pourrait peut-être s'expliquer par la plus grande masse moléculaire de ces derniers anticorps.

L'application des diverses méthodes d'électrophorèse à l'étude des anticorps a permis de constater que dans la grande majorité des cas les anticorps précipitants font partie des γ globulines c'est à dire que leurs mobilités électrophorétiques correspondent à celles qu'on attribue à ce groupe de globulines. Cependant on connaît des cas où des anticorps ont des mobilités plus grandes et si l'on se conforme aux définitions originales des γ globulines d'après leurs mobilités on est amené à classer ces anticorps parmi les β globulines. Le cas le mieux étudié est celui des antitoxines ou plus généralement des anti-protéines formées par le Cheval. Depuis de nombreuses années on sait que les chevaux lorsqu'on les immunise par des toxines ou anatoxines forment d'abord des antitoxines qui ont des mobilités des γ globulines mais qu'ensuite les antitoxines migrent plus vite. On désigne ces dernières soit comme fraction « T » soit comme β_2 ou γ_1 globulines. Humphrey et Porter ont observé un phénomène analogue chez des lapins : les mobilités électrophorétiques des anticorps varient en fonction du temps d'immunisation. D'après Halliday les anticorps anti *Salmonella pullorum* chez les jeunes rats ont des mobilités des β globulines tandis que chez les rats adultes ils migrent avec les γ globulines. Les réagines syphilitiques auraient d'après Laurell des mobilités différentes suivant le stade primaire secondaire ou tertiaire de la maladie en passant de la zone des γ globulines dans celle des β_2 globulines.

Récemment Raynaud et Relyveld ont montré en fractionnant des serums anti-toxiques de chevaux en déterminant la mobilité des fractions à l'aide de l'immuno-électrophorèse et en établissant des courbes de précipitation spécifique que les antitoxines possédant la mobilité des β_2 globulines donnent des courbes de précipitation en cloche avec une pré-zone tandis que les antitoxines lentes ayant la mobilité des γ globulines classiques donnent des courbes de précipitation du type Lapin c'est à dire sans former des complexes solubles dans la zone d'excès d'anticorps.

L'existence d'autres anticorps possédant des mobilités différentes de celles des γ globulines a été signalée dans quelques autres cas tels que les anticorps anti-tuberculine chez le Lapin et les anticorps formés par des poulets qui migreraient avec les α globulines. Plusieurs études faites par différents auteurs des isohémagglutinines situent les mobilités de ces constituants dans une zone assez large des β globulines. Or si l'on se réfère aux propriétés antigéniques des iso-hémagglutinines l'utilisation des serums

ainsi que par A M Staub et leurs collaborateurs tandis que Morgan et Kabat avec leurs collaborateurs ont obtenu des résultats intéressants sur les groupements spécifiques des polysides spécifiques des groupes sanguins

En utilisant des sucres composés synthétiques et une réaction quantitative d'inhibition de la précipitation spécifique du dextran Kabat a conclu que le groupement déterminant peut correspondre à une association de 6 sucres simples

Les faits déjà connus ne nous permettent cependant pas de dire que tous les anticorps qui réagissent avec un antigène ou un haptène donne le font avec le même groupement déterminant de cet antigène ou avec toutes les parties d'un groupement donné Nous savons au contraire que les anticorps même ceux formés en réponse à l'injection d'un seul antigène homogène et pur présentent une hétérogénéité de leur spécificité

Nous revenons ainsi bien que sur un autre plan au problème de l'unicité ou de la pluralité des anticorps En effet si les anticorps envers un antigène donné sont hétérogènes c'est qu'il y a pluralité des anticorps Cependant il ne s'agit plus maintenant de distinctions d'après les manifestations des anticorps mais d'après leur spécificité c'est à dire leur configuration chimique adaptée à la structure des groupements déterminants de l'antigène

Les preuves d'une hétérogénéité des anticorps dirigés envers une seule substance ne manquent pas Déjà Landsteiner et van der Schuer ont trouvé qu'en réponse à l'injection d'une protéine couplée avec deux groupements déterminants différents l'animal forme des anticorps dont une partie réagit avec l'un des déterminants et une autre avec le deuxième déterminant Les nombreuses études faites sur des réactions croisées entre des antigènes de constitution chimique voisine et tout particulièrement sur leur aspect quantitatif que nous devons à Heidelberger et à son école ont montré également qu'une partie des anticorps seulement participe à ces réactions croisées On peut citer par exemple aussi le cas de la plaqualbumine que nous avons étudiée avec M^{me} Kaminski La plaqualbumine se forme par un clivage enzymatique séparant quelques acides aminés de l'ovalbumine la réaction de précipitation quantitative d'un serum anti ovalbumine par cette dernière d'une part et par la plaqualbumine d'autre part permet de se rendre compte que le clivage des quelques 6 acides aminés d'une molécule ayant une masse moléculaire d'environ 40 000 se traduit par une diminution de la quantité de précipité spécifique une partie des anticorps anti ovalbumine ne réagit donc qu'avec la molécule originale ou en d'autres termes les acides aminés qui ont été clivés font partie du « motif antigénique » de la molécule de l'ovalbumine Le terme de « motif antigénique » veut dire l'ensemble des groupements qui sont responsables de la spécificité immuno-chimique d'un antigène

Deux possibilités peuvent être envisagées en ce qui concerne la spécificité globale d'une molécule d'antigène donc son « motif antigénique » a) existence de différents groupements déterminants situés dans des parties distinctes de la molécule les anticorps dans ce cas doivent posséder des configurations différentes et spéciales pour chaque groupement b) le groupement déterminant bien qu'unique pourrait correspondre à une étendue qui varie occupant une surface plus ou moins grande de l'antigène dans ce cas les anticorps doivent se différencier par leur adaptation à une

surface plus ou moins grande de l'antigène mais tous devraient posséder une certaine spécificité commune

Les résultats obtenus dans les études que nous avons mentionnées ne pouvaient pas fournir d'arguments décisifs en faveur de l'une ou de l'autre de ces hypothèses qui d'ailleurs ne s'excluent pas puisque on peut supposer également que le « motif antigénique » d'une grosse molécule consiste en plusieurs groupements déterminants présents dans des endroits distants de la molécule et que chaque groupement déterminant est constitué par une association d'un nombre plus ou moins grand de groupements chimiques

Quelques résultats récents permettent de discuter ces hypothèses. Prenons le cas qui semblerait très simple celui du dextran qui est constitué uniquement par des enchaînements de glucose avec prédominance de l'enchaînement α (1,6). De ses expériences d'inhibition de la réaction de précipitation du dextran à l'aide de divers composés plus simples Kabat a été amené à envisager deux possibilités

1^o que les zones structurales participant à la combinaison entre l'antigène et l'anticorps (« combining sites ») peuvent avoir des dimensions variables certaines correspondent à une chaîne de 6 molécules simples d'autres à un groupe de 4 ou 5 molécules ou bien 2^o que les zones participant à la combinaison sont toutes de dimensions identiques mais que le degré d'adaptation varie par rapport aux unités individuelles par exemple l'adaptation pourrait être très stricte pour les trois chaînons terminaux tandis que pour les autres le degré d'adaptation pourrait varier

Le cas des antigènes protéiques est plus compliqué. Mon collaborateur Claude Lapresle a pu montrer que les anticorps formés par le Lapin envers une protéine homogène et pure la sérum albumine humaine sont en réalité constitués par au moins trois anticorps ayant des spécificités différentes. En effet si la sérum albumine est clivée à l'aide d'une protéase endocellulaire on peut observer en utilisant en particulier l'analyse immunoélectrophorétique que trois produits de protéolyse sont formés qui précipitent indépendamment l'un de l'autre avec le sérum de Lapin anti albumine. Il a ensuit donc d'une part qu'il y a formation de trois anticorps différents contre la sérum albumine et d'autre part que la molécule d'antigène ici la sérum albumine humaine possède au moins trois groupements déterminants différents situés dans des parties distinctes de la molécule

Plus récemment Raynaud et Relyveld ont répété des expériences du même genre en utilisant la toxine diphtérique. Ils ont trouvé que cet antigène possède cinq groupements déterminants distincts et qu'un sérum « anti toxine pure » renferme au moins cinq anticorps différents qui réagissent tous avec la molécule entière mais chacun avec une partie différente de la molécule. D'autre part ils ont constaté que les anticorps formés par le Cheval à la suite de l'injection de toxine sont au début de l'immunisation dépourvus d'action antitoxique vraie ils réagissent bien avec la toxine mais ne neutralisent pas le ou les groupements toxiques le précipité spécifique reste toxique. Par contre lorsqu'on poursuit l'immunisation les anticorps ont un pouvoir neutralisant réel ils réagissent avec le ou les groupements toxiques ces faits montrent donc aussi que des anticorps formés contre un seul et même antigène peuvent réagir avec des groupements différents situés dans des parties différentes de la molécule d'antigène

Des renseignements analogues peuvent être tirés aussi de nos études sur

les γ globulines humaines ainsi que des recherches effectuées sur les protéines de Bence Jones par nous même en collaboration avec Burtin Fauvert et Hartmann et plus récemment par Scheidegger et Buzzi puis par Hassig. Nous ne mentionnerons ici que quelques uns des résultats de ces études. Certaines préparations de γ globulines purifiées industriellement soumises à l'analyse immunoélectrophorétique se sont révélées contenir deux constituants antigéniquement différents or ce fait ne pouvait être constaté qu'avec certains immunosérums ces sérums contenaient donc des anticorps qui tous réagissaient avec des γ globulines normales mais pouvaient aussi distinguer deux sous fractions différentes ils possédaient ainsi au moins deux spécificités différentes. Les études sur les protéines de Bence Jones ont montré que l'on peut les classer en plusieurs groupes d'après leurs réactions spécifiques avec des anticorps. Tous les anticorps anti protéines de Bence Jones réagissent partiellement avec des γ globulines normales mais les anticorps anti γ globulines ne réagissent pas nécessairement avec toutes les protéines de Bence Jones et généralement seulement avec certaines d'entre elles. En utilisant cinq immunosérums équins anti sérum humain normal de l'Institut Pasteur et des sérums de lapin anti γ globulines Scheidegger arrive à la conclusion que la γ globuline humaine contient au moins cinq groupements déterminants distincts et que ces groupements déterminants se rencontrent dans l'une ou l'autre des protéines de Bence Jones différentes. Les connaissances récemment acquises sur ces protéines permettent de les considérer comme des γ globulines incomplètement synthétisées. Elles seraient ainsi des parties ou fractions de la molécule naturelle normale de même que dans les exemples cités plus haut les produits de protéolyse partielle *in vitro* d'une protéine étaient des fractions de la molécule initiale mais dans le cas des protéines de Bence Jones il s'agit de produits naturels bien que pathologiques.

Les résultats de ces diverses études montrent que les anticorps formés en réponse à l'injection d'un seul antigène protéique pur et homogène sont multiples ils sont constitués par un mélange en proportions variables de molécules dont la spécificité peut correspondre à des groupements déterminants situés dans des parties différentes de la molécule. De plus comme nous l'avons mentionné certaines expériences semblent justifier l'idée que même parmi les anticorps spécifiques pour un seul groupement déterminant donné il y ait des molécules dont la spécificité lui soit plus ou moins bien adaptée ou qui correspondent à des surfaces plus ou moins grandes de ce groupement déterminant.

Comme nous le disions au début de ce rapport nous avons insisté surtout sur certaines propriétés des anticorps. Nous croyons avoir montré que 1° La notion d'anticorps précipitants n'est pas un critère suffisant pour définir une catégorie particulière des anticorps et on connaît des formes intermédiaires entre les anticorps que l'on classe facilement comme précipitants et ceux que l'on appelle non précipitants. Les anticorps se présentent donc comme hétérogènes si on les envisage du point de vue de la propriété de former un précipité spécifique insoluble. 2° L'étude des propriétés physico-chimiques des anticorps et particulièrement de leurs mobilités électrophorétiques montre également une hétérogénéité des anticorps puisque des anticorps spécifiques pour un même antigène peuvent chez le même animal posséder des mobilités différentes.

3° Les anticorps même envers une substance antigénique pure et homogène sont hétérogènes du point de vue de leur spécificité. L'existence dans des immunosérums de plusieurs anticorps en proportions variables et réagissant avec des groupements déterminants différents ou l'absence dans certains immunosérums d'anticorps spécifiques pour l'un ou l'autre de ces groupements déterminants de l'antigène présente des difficultés et même des dangers d'erreurs dans l'interprétation de certaines constatations immuno-chimiques. Elles obligent le chercheur à prendre des précautions.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible de relier entre elles ces divers hétérogénéités, mais on est tenté d'en chercher des explications valables. Nous ne voudrions pas entrer ici dans la discussion du mécanisme de la formation d'anticorps; nous nous limiterons seulement à dire qu'il est très possible que le premier stade de ce mécanisme soit une dégradation partielle de l'antigène. Les anticorps ne se formeraient donc pas contre toute la molécule d'antigène, mais contre des parties de cette molécule. Ceci expliquerait facilement l'hétérogénéité de spécificité et peut-être, au moins partiellement, l'hétérogénéité dans la capacité de former des précipités insolubles. En effet, des anticorps qui seraient spécifiques pour les groupements déterminants très restreints ou n'intervenant que peu dans la solubilité devraient donner des complexes solubles plus aisément que ceux qui bloquent justement des groupements dont dépend la solubilité de l'antigène. On pourrait faire le même raisonnement au sujet des groupements des anticorps. Mais il semble plus probable que l'hétérogénéité dans les propriétés précipitantes est due à la même cause que l'hétérogénéité électrophorétique. Cette hétérogénéité pourrait s'expliquer en admettant que les anticorps synthétisés dans des endroits différents de l'organisme, tout en possédant la même caractéristique fondamentale de pouvoir se combiner avec l'antigène, présentent de légères variations dues à leurs origines. Nous savons par exemple que des différences dans les propriétés des anticorps s'observent au cours de l'hyperimmunisation, c'est-à-dire lorsqu'on injecte des quantités croissantes d'antigène, ce qui doit amener l'intervention d'autres tissus que ceux qui participent initialement à l'élaboration d'anticorps. De même, on observe des différences lorsqu'on immunise un animal par diverses voies, ce qui fait penser à la participation d'organes différents.

Et pour conclure, nous aimerions souligner que l'hétérogénéité des diverses propriétés des anticorps semble bien cadrer avec notre hypothèse que leur formation fait partie d'un mécanisme physiologique très général de synthèse des globulines adaptées à s'unir plus ou moins spécifiquement à des substances définies, ces substances pouvant être aussi bien des produits du métabolisme que des produits de dégradation cellulaire ou des substances exogènes. Il nous semble qu'il est plus aisé de comprendre le rôle tantôt utile, tantôt néfaste des anticorps, ainsi que leur multiplicité et leur hétérogénéité, si on les envisage comme résultant d'un mécanisme physiologique très général.

RÉSUMÉ

Au lieu de tenter de décrire en détail les nombreux renseignements que l'on possède actuellement sur les anticorps l'auteur a préféré tout en passant en revue leurs principales propriétés connues insister surtout sur trois aspects de la question : la définition des anticorps dits « précipitants » l'hétérogénéité de certaines de leurs propriétés physico chimiques et l'hétérogénéité de leurs spécificités

La discussion de ces aspects l'amène aux conclusions suivantes

1° La notion d'anticorps « précipitants » n'est pas un critère suffisant pour définir une classe particulière des anticorps. La formation d'un complexe insoluble n'est pas un fait absolu il dépend de plusieurs facteurs de plus il existe des formes intermédiaires entre les anticorps franchement précipitants et ceux que l'on appelle « non précipitants »

2° L'étude des propriétés physico chimiques et particulièrement des mobilités électrophorétiques montre qu'elles ne sont pas uniformes les anticorps sont physico chimiquement hétérogènes

3° Les anticorps même envers une substance antigénique pure et homogène sont hétérogènes du point de vue de leur spécificité ils réagissent avec des groupements déterminants différents situés dans des parties distinctes de la molécule d'antigène

Il ne semble pas possible dans l'état actuel de nos connaissances de relier d'une façon bien définie ces diverses hétérogénéités entre elles mais l'auteur tente de discuter les raisons de ces hétérogénéités et envisage la formation d'anticorps comme un cas particulier d'un mécanisme physiologique très général de synthèse de globulines adaptées à une façon plus ou moins spécifique à des substances définies ces dernières pouvant être aussi bien des produits du métabolisme que des produits de dégradation cellulaire ou des substances exogènes

SUMMARY

Instead of going into a detailed description of the numerous available informations on antibodies the author has chosen while he makes a survey of their main properties to insist particularly on three aspects of the matter the definition of so called precipitant antibodies the heterogeneity of some of their physico chemical properties and the heterogeneity of their specificities

The discussion of these

1° The concept of the precipitant criterion to specify a

The formation of an insoluble complex on various physico chemical characters of the precipitant antibody

2° The electrophoretic mobilities of antibodies are

physico chemical properties and show marked differences in the

to the following conclusions : the body does not see the difference of antibodies

not an absolute fact but an intermediate fact between the precipitants and the others called non precipitants

es and specificities are not alike but of

3° Even when produced by a pure and homogenous antigenic substance antibodies are heterogenous as their specificity is concerned they respond to different determinant groups located in distinct parts of the antigen molecule

In the present state of our knowledge it does not seem possible to link definitely together these various heterogeneities it is the author's aim to discuss the reasons He looks upon the formation of an antibody as on an individual case belonging to a very general mechanism of synthesis of globulines capable to combine in a more or less specific way with well defined substances

These substances may be metabolic products as well as products of cellular decay or of exogenous compounds

ZUSAMMENFASSUNG

Anstatt auf eine detaillierte Beschreibung der zahlreichen Arbeiten über Antikörper einzugehen beschloss der Autor da er einen Ueberblick ihrer hauptsächlichen Eigenschaften geben soll auf drei Aspekte der Materie besonders gründlich einzugehen der Definition der sogenannten präzipitierenden Antikörper der Heterogenität mancher ihrer physikalisch chemischen Eigenschaften und der Heterogenität ihrer Spezifität

Die Diskussion dieser Punkte erlaubt folgende Schlüsse

1° Der Begriff dieser präzipitierenden Antikörper scheint kein genügendes Kriterium zu sein um damit eine eigene Art von Antikörpern zu definieren Die Bildung eines unlöslichen Komplexes ist keine absolute Gegebenheit sie hängt von verschiedenen Faktoren ab und ausserdem gibt es zwischen den charakteristischen präzipitierenden Antikörpern und den anderen sogenannten nichtpräzipitierenden Antikörpern Intermediarformen

2° Das Studium der physikalisch chemischen Eigenschaften und ins besonders ihres Verhaltens in der Elektrophorese zeigt dass sie nicht alle gleich sind und dass die Antikörper vom physikalisch chemischen Standpunkt aus heterogen sind

3° Bei Vorliegen einer reinen und homogenen Antigensubstanz entsprechen die Antikörper da ihre Spezifität heterogen ist verschiedenen determinierten Gruppen die an unterschiedlichen Stellen des Antigenmoleküls lokalisiert sind

Beim gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse scheint es nicht möglich zu sein diese mannigfaltigen Heterogenitäten streng miteinander in Verbindung zu bringen des Autors Ziel ist es aber ihre Ursachen zu diskutieren Er betrachtet die Bildung eines Antikörpers als einen besonderen Fall des sehr allgemeinen Mechanismus der Bildung von Globulinen passend für ihre in einer mehr oder minder spezifischen Weise erfolgenden Verbindung zu genau abgegrenzten Substanzen Diese Substanzen konnten sowohl Stoffwechselprodukte Zellerfallsprodukte als auch exogene Stoffe sein

RESUMEN

En lugar de hacer una descripción detallada de las numerosas propiedades actualmente conocidas de los anticuerpos el autor ha preferido insistir especialmente sobre tres aspectos la definición de los llamados anticuerpos «precipitantes» la heterogeneidad de algunas de sus propiedades físico-químicas y la heterogeneidad de sus especificidades

La discusión de estos aspectos lo conduce a las siguientes conclusiones

1º La noción de anticuerpo «precipitante» no es un criterio suficiente para definir una clase particular de anticuerpos La formación de un complejo insoluble no es un hecho absoluto sino que depende de muchos factores Además existen formas intermedias entre los anticuerpos francamente precipitantes y los llamados «no precipitantes»

2º El estudio de las propiedades físico-químicas particularmente de las mobidades electroforéticas muestra que los anticuerpos son físico-químicamente heterogéneos

3º Los anticuerpos aun aquellos provocados por una sustancia antigénica pura y homogénea son heterogéneos desde el punto de vista de su especificidad reaccionan con distintos grupos determinantes situados en diferentes partes de la molécula de antígeno

En el estado actual de conocimientos no parece posible vincular de una manera bien definida estas diversas heterogeneidades entre ellas pero el autor trata de discutir las razones de las mismas y considera la formación de los anticuerpos como un caso particular de un mecanismo fisiológico general de síntesis de globulinas adaptadas a una unión más o menos específica con sustancias definidas Estas últimas pueden ser tanto productos metabólicos como productos de degradación celular o sustancias exógenas

CELLULAR ANTIBODIES

by

Merrill W CHASE Ph D

(The Rockefeller Institute for Medical Research New York City)

SUMMARY (*)

The concept that antibodies may persist in association with cells over a long period of time arose from several observations: long persistence of the anaphylactic state in actively sensitized guinea pigs; retention of anaphylactic reactivity in uterine horns of sensitized guinea pigs even after perfusion; development of the concept of particular shock organs in man; fixation of reagins in human skin; and the phenomenon of localized or fixed eruptions. Apart from the latter the corresponding antibodies usually were to be found in the serum at certain times.

Similarly cell fixed antibodies were considered responsible for delayed hypersensitivities of the tuberculin type and for drug eruptions although a causal agent was not found in skin extracts or serum. Support was provided when Rich and Lewis showed *in vitro* that tuberculin would damage cells explanted from tuberculin sensitive guinea pigs. According to Cole and Favour failure to find a corresponding antibody in serum responsible for delayed type allergy can be explained by a masking

Direct evidence of a factor present in cells of individuals possessing tuberculin type and contact type hypersensitivities has been provided by the newer technique of cell transfer. Disrupted cells (Lawrence) lead to transfer of delayed type 1 months the transfer factor.

The presence of transfer factor component having the mobility of alpha globulin is reported to appear in cells of guinea pigs upon sensitization to chemical allergens (Jeter et al).

Indirect evidence pointing to cellular transfer (transfer by parabiosis and not by serum) requires careful appraisal.

(*) The Editors express their regrets for not having been able to publish the full report, which the author failed to send them.

A differentiation between the mechanisms that hinge upon classical antibody and cellular antibodies appears valid. Both appear to represent separate but interrelated aspects of the immunological apparatus.

RESUME

La conception selon laquelle les anticorps peuvent rester pendant long temps associés à des cellules dérive de ces quelques observations: la longue persistance de l'état d'anaphylaxie chez le cobaye activement sensibilisé; le fait que la corne utérine du cobaye garde sa réactivité anaphylactique même après perfusion; le développement chez l'homme d'« organes de choc »; la fixation des réagines dans la peau de l'homme; le phénomène des éruptions localisées ou « fixées ». Il faut ajouter à ces observations la présence à certains moments dans le sérum des anticorps correspondants.

De même les « anticorps fixes sur les cellules » ont été considérés comme étant responsables de l'hypersensibilité différée du type tuberculinique ainsi que des éruptions d'origine médicamenteuse bien qu'aucun facteur spécifique n'ait été trouvé ni dans les extraits de peau ni dans le sérum. Cette théorie a été renforcée par les travaux *in vitro* de Rich et Lewis qui montreraient que la tuberculine endommage des cellules explantées provenant de cobayes sensibilisés à la tuberculine.

Selon Cole et Favour l'impossibilité de trouver un « anticorps » correspondant dans le sérum responsable de l'allergie du type différé peut s'expliquer par un effet « masquant »: l'anticorps étant mis en évidence par l'isolement de protéines sériques en quantité appropriée (bien que la transfusion de sérum complet reste inefficace dans les essais de transfert passif) mais il sera nécessaire de fournir de nouvelles preuves à l'appui de cette explication.

On a pu obtenir par la méthode plus récente de transfert de cellules des preuves directes de la présence d'une substance localisée dans les cellules de sujets présentant des hypersensibilités du type tuberculinique et du type « par contact ».

Des cellules *desintégrées* (Lawrence) peuvent conférer une réactivité retardée à la tuberculine qui persiste pendant plusieurs mois: on pense que le « facteur de transfert » est produit par les cellules filles nouvellement formées. La présence dans le sérum du « facteur de transfert » n'a pas été constatée.

La présence d'un nouveau composant ayant la mobilité de l'alpha globuline a été signalée dans les cellules des cobayes après sensibilisation à des allergènes chimiques (Jeter et al.).

Des preuves indirectes concernant le transfert cellulaire (transfert par parabiose et non par sérum) appellent une appréciation circonspecte.

Une discrimination entre les mécanismes régissant les anticorps classiques et les « anticorps cellulaires » semble justifiée. Tous deux semblent représenter deux aspects différents mais reliés entre eux de l'appareil immunologique.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Auffassung dass Antikörper in Verbindung mit Zellen über eine lange Zeitperiode persistieren können beruht auf verschiedenen Beobachtungen: lange Dauer des Anaphylaxie Zustandes bei aktiv sensibilisierten Meerschweinchen, Bestehenbleiben des anaphylaktischen Reaktionsvermögens in den Uterus Hörnern von sensibilisierten Meerschweinchen auch nach Abtrennung, Auftreten der Auffassung von hauptsächlich Schock Organen beim Menschen, Fixierung von Reaginen in der menschlichen Haut und das Phänomen der lokalisierten oder fixierten Eruptionen. Abgesehen von letzteren werden die entsprechenden Antikörper gewöhnlich zu gewissen Zeiten auch im Serum gefunden.

In ähnlicher Weise werden zellfixierte Antikörper für verzögerte (delayed) Ueberempfindlichkeiten des Tuberkulintypus und Medikamenteneruptionen verantwortlich gemacht obwohl kein kausales Agens in Hautextrakten oder im Serum gefunden werden konnte. Unterstützt diese Anschauung durch Rich und Lewis die *in vitro* zeigten dass das Tuberkulin von Tuberkulin empfindlichen Meerschweinchen herkommende Zellen schädigt. In Uebereinstimmung mit Cole und Favour kann das Misslingen im Auffinden eines für eine Allergie von verzögertem Typus verantwortlichen entsprechenden Antikörpers im Serum durch einen Maskierungseffekt erklärt werden: der Antikörper wird durch geeignete Isolierung der Serumproteine in hinreichender Menge dargestellt (obwohl Transfusionen des Gesamtserums sich in Versuchen eine passive Uebertragung zu erzeugen als wirkungslos erwiesen) weitere Beweise werden benötigt.

Durch die neuere Technik der Zellübertragung konnte ein Faktor aufgezeigt werden der in den Zellen von Personen mit Ueberempfindlichkeiten vom Tuberkulin Typ und Kontakt Typ vorkommt. Losgeloste Zellen (Lawrence) bedingen die Uebertragung eines verzögerten Reaktionsvermögens vom Tuberkulintyp der über viele Monate persistierende Uebertragungsfaktor wird so nimmt man an auf die Tochterzellen übertragen.

Eine Anwesenheit dieses Uebertragungsfaktors im Serum konnte nicht aufgezeigt werden. Eine neue Komponente die die Beweglichkeit von alpha Globulinen zeigt erscheint wie man berichtete in den Zellen von Meerschweinchen nach einer Sensibilisierung gegen chemische Allergene (Jeter et al).

Der auf Zellübertragung fussende indirekte Beweis (Uebertragung durch Parabiose und nicht durch das Serum) benötigt sorgfältige Taverung.

Eine Unterscheidung zwischen Mechanismen die sich mit den klassischen Antikörpern und den zellularen Antikörpern befassen scheint gültig zu sein. Beide scheinen getrennte aber in Beziehung stehende Aspekte des immunologischen Apparates darzustellen.

RESUMEN

El concepto de que los anticuerpos pueden permanecer fijados a las células durante largo tiempo se origina de varias observaciones persistentes del estado anafiláctico en cobayos activamente sensibilizados. Reten-

ción de la sensibilidad anafiláctica por los cuernos uterinos de la cobaya sensibilizada aun después de la perfusión la existencia de ciertos «órganos de choque» en el hombre la fijación de las reagentes en la piel humana y el fenómeno de las erupciones localizadas o «fijas». Con la excepción del último caso algunas veces se han encontrado los anticuerpos correspondientes en el suero.

Asimismo los «anticuerpos fijados a las células» han sido considerados como los responsables del tipo «tardío» de sensibilidad tuberculínica n de las erupciones provocadas por drogas aunque el agente responsable no fuera encontrado en el suero n en los extractos de piel. Un apoyo a esta hipótesis proviene del hecho demostrado por Rich y Lewis que la tuberculina lesiona *in vitro* las células de cobayos sensibles a la tuberculina. De acuerdo con Cole y Favour el anticuerpo correspondiente no puede ser encontrado en el suero en los casos de sensibilidad de tipo tardío pues se encuentra «enmascarado» pudiendo ser aislado a partir de una cantidad adecuada de proteínas sericas (aunque la transfusión total del suero no puede producir la transferencia pasiva) estas ideas deben ser confirmadas.

La técnica reciente de trasplante celular ha aportado pruebas directas de la presencia de una sustancia en las células de los individuos con sensibilidad de tipo tuberculínico o de contacto.

Las células «desintegradas» (Lawrence) pueden conferir una sensibilidad tardía a la tuberculina durable durante muchos meses por lo que se supone que el «factor de transferencia» no encontrado en el suero se trasmite a las células hijas.

La presencia de un nuevo componente con la movilidad de las α globulinas ha sido señalada en las células de los cobayos sensibilizados por sustancias químicas (Jeter et al.)

Las pruebas indirectas relativas a la transferencia celular (por parabiosis y no por suero) requieren una apreciación cuidadosa.

Una diferenciación entre los mecanismos que vinculan los anticuerpos clásicos y los celulares parece justificada ambos representarían aspectos diferentes del sistema inmunitario.

ANTIBODY SYNTHESIS •

by

Frank J DIXON M D

(University of Pittsburgh School of Medicine Pittsburgh 13 Pennsylvania)

This presentation will deal primarily with the metabolic and morphologic aspects of antibody synthesis during the response to serum protein antigens. The use of this immunologic system as a model has several advantages. First as seen in the human this antibody response is associated with a variety of typically allergic dermatologic vascular lymphoid and renal manifestations. Second the immunologic and pathologic characteristics of this response in humans and experimental animals are quite comparable affording a satisfactory experimental situation for study. And third the antibody formed can be readily isolated and quantitated and its synthesis studied by usual biochemical methods. How generally applicable metabolic and morphologic data pertaining to this particular system will be to the field of allergic disease cannot be said. It may be that one pattern of response will not apply to the synthesis of all reaginic cellular and precipitating antibodies.

METABOLIC ASPECTS OF ANTIBODY SYNTHESIS

The timing of the metabolic processes in this antibody response has been worked out in some detail. If a heterologous serum protein is injected into humans or experimental animals there is an initial or induction period of several days before the beginning of detectable antibody synthesis. During the induction period the antigen equilibrates within the host's body fluids and is slowly catabolized. Following the induction period as antibody begins to be formed it combines with the circulating antigen in the form of complexes which are usually rapidly eliminated from the circulation. The rate of antibody synthesis increases rapidly until about

(*) This work was supported by Atomic Energy Commission Contract No AT (30-1) 1205

the time all circulating antigen is eliminated. After the elimination of circulating antigen the rate of antibody synthesis falls rapidly. Thus the entire response can be divided into an induction period, a period of increasing antibody synthesis, and a period of declining antibody synthesis.

Little is known of the immunologic events transpiring during the induction period. In the rabbit the length of this period varies from 4-5 days in the primary response to serum globulins to 7-9 days in the primary response to serum albumins and is 2-3 days in secondary responses to either kind of antigen. In a series of excellent experiments Taliaferro and Talmage showed that little or no amino acid was incorporated into antibody or antibody precursors during the induction period (1). These experiments employed the transfer of lymphoid cells from secondarily stimulated donor rabbits to unstimulated recipients at varying intervals after injection of antigen. By injecting S^{35} labelled amino acids into the donor prior to transfer of cells and isolating and determining the specific activity of the antibody formed by the transferred cells in the recipient, the amount of labelled amino acid incorporated into antibody or antibody precursor during the induction period could be calculated. These workers postulated that since there was little formation of antibody or antibody precursors during the induction period, this period might be concerned with the production of antibody synthesizing enzymes. Using a different approach, the author and associates also found little incorporation of labelled amino acids into antibody or its precursors during the induction period (2).

The increase in the rate of antibody synthesis following the induction period is rapid and continues for several days until about the time antigen disappears from the circulation. During this period amino acids are rapidly assembled into antibody molecules. The time for this assembly

and observation of labelled antibody in the serum was only 40 minutes which means that in this time the amino acids reached the site of antibody synthesis, were incorporated into antibody, and the antibody was discharged into the blood (3). The precise rate of antibody synthesis during this period is difficult to determine since antibody as it is formed combines with antigen in the body fluids and cannot be measured directly. However, there is some evidence that the increase in rate during this period may be logarithmic (2).

Once the synthesis of antibody reaches its peak, it then declines rapidly (2). In the primary response the rate of synthesis falls with a half life of a little more than one day below the levels of detectability ($< 1\%$ maximum rates) within 15 days after injection of antigen. Whether in the primary response the synthesis of antibody continues at a level below this could not be determined. In secondary and hyperimmune responses, however, there is in addition to an initial rapid fall in synthesis similar to that seen in the primary response, a second period of decline. In the secondary response once the rate of synthesis has fallen to 10% of the maximum value the decline becomes slower. In the hyperimmune response the second or slower rate of decline which has a half life of about 2 weeks begins once the rate of synthesis falls to about 20% of the maximum. Antibody synthesis is still considerable

1 month after injection and probably continues at detectable levels for several months

The significance of these rates of decline of antibody synthesis is not certain but they could reflect several things. The initial rapid decline could parallel the loss of antigenic material or it could reflect the loss of a synthetic process such as an adaptive enzyme or inducer in the absence of antigenic stimulation or it could be dependent upon the loss of a short lived cell type involved in antibody production. These alternatives are not mutually exclusive and their roles if any in the decline cannot be determined on the basis of available information. The second slow phase of decline of antibody synthesis which increases in importance with repeated antigenic stimulation suggests a more lasting modification or adaptation of globulin synthesis. It could reflect the rate of loss of a different more permanent cell type involved in the antibody response after repeated stimuli or the loss of an adapted globulin synthesizing mechanism.

Intimately associated with the synthesis of antibody in this immunologic system is the combination of antibody with circulating antigen. The serum protein antigens are unique in that in the absence of antibody they will persist in the circulation for long periods and are therefore present in considerable amounts when antibody appears. Most other antigens are promptly eliminated from the circulation either via the kidneys (egg albumin) or by phagocytic cells (native non serum proteins, chemically modified serum proteins, polysaccharides and particulate antigens). It is this interaction of antibody with antigen in the circulation that appears to give rise to the characteristic disease serum sickness. Recently it has been proposed that the antigen antibody complexes formed in the circulation during the phase of increasing antibody synthesis may themselves cause the disease (4, 5). With labelled serum albumin antigens these circulating antigen antibody complexes can be easily demonstrated by precipitating the serum globulins with 50 % saturated ammonium sulfate and determining how much labelled antigen is bound to the globulin (6, 7). In support of this proposed pathogenesis for serum sickness concentrations of antigen and probably antibody can be localized in developing lesions of arteries and kidneys using immunohistochemical techniques (5). Just how this antigen (presumably in the form of antigen antibody complexes) which is localized in the lesion may be involved in its pathogenesis remains to be determined. However such complexes are capable of initiating anaphylactic and inflammatory reactions in experimental animals (8, 9).

MORPHOLOGIC ASPECTS OF ANTIBODY SYNTHESIS

The sequence of morphologic developments that transpire during the synthesis of antibody to serum protein antigens can now be considered in relation to the progression of immunologic events just described. In order to learn which cells are capable of antibody synthesis the structural changes in these cells during antibody synthesis and precisely how much antibody a given number of cells can produce this problem was studied by cell transfer techniques. In these experiments cells from rabbits previously immu-

nized to either bovine albumin or gamma globulin but no longer synthesizing significant amounts of antibody were transferred subcutaneously to recipient rabbits incapable of making an immune response. These recipients were adult rabbits which had either received 400 r whole body λ radiation 2 days earlier or had been made tolerant or unresponsive to the specific antigen by exposure at birth. At the time of transfer the recipients also received an intravenous injection of ^{125}I labelled antigen. The immune response was then followed by serial serum antigen and antibody determinations and morphologic study of the transferred cells in the subcutaneous sites throughout the course of the response.

The first experiments were intended to determine the amount of antibody a given number of lymphoid cells could synthesize during a secondary response (10). Approximately $\frac{1}{2}$ billion cells obtained by teasing donor lymph nodes of previously stimulated donors were suspended in PVP (*) and injected subcutaneously into the ventral abdominal wall of x radiated recipients. Immediately after transfer of cells each recipient received intravenously approximately 2 mg ^{125}I labelled antigen. The antibody response which followed was a typical secondary response in terms of speed, magnitude and immunochemical behaviour of antibody, indicating that the previously sensitized transferred cells were responsible. The amount of free antibody in the circulation of the recipient approximately one week after transfer was equal to $\frac{1}{3}$ the wet weight of the transferred cells. The total antibody synthesized by the transferred cells during this period was no doubt several times the amount found in the circulation since a considerable amount of antibody combines with circulating antigen and is promptly catabolized and antibody is also lost by ordinary metabolic turnover (half life 5 days). Therefore it would appear that during the first week after transfer the total

ferred cells did not participate equally in the response. One must conclude that some antibody producing cells are probably capable of synthesizing an amount of antibody equal to several times their own weight in the first

are probably involved in any immune response or immunologic disorder.

Other experiments were conducted to determine which type or types of cells were capable of producing antibody after transfer (11). Three sources of cells from donor rabbits were used: cells teased from mesenteric and popliteal lymph nodes; cells taken from oil induced peritoneal exudates; and cells teased from the thymus. The cell types from these three sources are shown in Table I. After transfer and antigenic stimulation the lymph node and peritoneal exudate cells made sizeable responses while thymic cells, even in doses five times those of the other cell types, made relatively small responses. This suggests either that thymocytes, although morphologically identical to lymphocytes, are immunologically quite distinct from

(*) PVP Macrose Schenley Laboratories Inc.

them or that thymocytes while immunologically as capable as lymph node cells were not sufficiently stimulated by the intravenous preparatory injections of antigen into the donor to be set for a secondary response

The comparable responses which followed transfer of either peritoneal

of lymph node lymphocytes (approximately twice the number of lymphocytes in the peritoneal cell transfers) it is unlikely that the lymphocytes which made up only 11 % of the peritoneal cells were responsible for a major part of the responses resulting from peritoneal cell transfers. In a like manner the transfer of peritoneal macrophages equal in number to the macrophages present in the lymph node transfers was not followed by a detectable response. Further there was no correlation between the amounts of antibody formed and the number of macrophages in the lymph node suspensions or the number of lymphocytes in the peritoneal exudate suspensions suggesting that minor cell types in each preparation were not of prime importance. It seems more likely that the lymphocytes were responsible for antibody synthesis in the lymph node cell transfers and that the macrophages were responsible in the peritoneal cell transfers. If this is the case it is interesting to find such similarity between the antibody responses in the two situations. The time of initiation and duration of the response the amount of antibody formed the immunochemical behavior of antibody were essentially the same with both peritoneal and lymph node cell transfers

In order to correlate the morphologic aspects of antibody synthesis by these two dissimilar cell populations serial morphologic (12) and immuno-histochemical (13) observations of these transferred cells during the antibody response were carried out. Employing the same experimental situation as used for the antibody studies cells from the transfer sites were obtained by biopsy or autopsy at different times during the response. Smears of the cells at time of transfer revealed a frequency of cell types comparable to that seen in Table I. One day after transfer the lymph node cells were readily recognized as lymphocytes widely scattered in the edematous subcutaneous injection site. At this time in the peritoneal cell transfer sites many large macrophages some still containing oil droplets were easily identifiable. Three to four days after transfer the cell population in the injection sites had changed considerably. In both the lymph node and peritoneal cell sites the most conspicuous cells now were transitional or preplasma cells replacing the lymphocytes and oil containing macrophages

The location of these cells intermingled with some remaining lymphocytes or macrophages strongly suggested that they were formed by differentiation of the transferred lymphocytes or macrophages. This development of preplasma cells was not accompanied by significant mitotic activity. From the fifth through the ninth day after transfer of either lymph node or peritoneal cells a maturation of the preplasma cells took place. By the eighth day the primitive forms so prominent at the third and fourth days were almost

completely replaced by typical mature plasma cells. These cells contained eccentric nuclei with coarsely clumped chromatin and a considerable amount

cellular changes noted by others during the secondary antibody response (14, 26). However, in the intact rabbit it was the hematogenous stem cells which through multiplication and differentiation gave rise to the plasma cell series. The present observations would seem to indicate that the ability to form antibody and to differentiate into plasma cells is not the property of any one type of cell. It may be that the entities we recognize as lymphocytes, macrophages, and stem cells are really functional stages of the same cell and that any of these forms can, under proper conditions, respond to antigenic stimulation in characteristic metabolic and morphologic manner. If this is the case, the preplasma cell and plasma cell would be two more functional stages in this scheme of lymphoid cells. Whether the lack of mitotic activity associated with the development of plasma cells from the transferred lymphocytes and macrophages, which differs from the considerable mitotic activity seen in the intact rabbit, is related to the initiating cell type or whether it is associated with the effects of the transplantation of cells cannot be determined. However, it would seem that mitoses are not an absolutely essential element in the secondary antibody response.

Immunohistochemical study of the transferred cells with the fluorescent antibody technique has shown considerable amounts of specific antibody in the preplasma and plasma cells, supporting the contention that they are indeed the source of the antibody response. As early as two or three days after transfer, some of the preplasma cells had small but definite concentrations of antibody in their cytoplasm. As these cells progressed toward mature plasma cells during the next few days, their cytoplasmic antibody concentration increased markedly. Since the immunologic evidence indicated that the antibody was made by the previously sensitized transferred cells, the finding of antibody in the plasma cells would seem to be strong evidence that they were derived from the transferred cells.

These immunohistochemical observations correlate well with the previously described studies of antibody synthesis. During the two-day induction period in the secondary response, there was little uptake of labelled amino acid into antibody, little differentiation of the transferred cells, and no histologic evidence of antibody in the transferred cells. During the next three to four days, the rate of amino acid incorporation into antibody increased rapidly to maximum values. Many preplasma cells appeared to differentiate from the transferred lymphocytes and macrophages, and specific antibody was detectable in increasing amounts in the cytoplasm of these preplasma cells. From the sixth day of the secondary response on, the rate of amino acid incorporation into antibody declined rapidly, the number of preplasma cells decreased, and they were replaced by typical mature plasma cells. Specific antibody was heavily concentrated in these plasma cells.

These observations would seem to indicate that a variety of lymphoid cell types can, on antigenic stimulation, give rise to preplasma cells which

are responsible for most of the antibody synthesis. The antibody formed by these cells is probably rapidly discharged into the circulation thereby accounting for the relatively low concentration of detectable antibody in their cytoplasm. As the preplasma cells differentiate into mature plasma cells the tempo of antibody synthesis appears to decline. The mature plasma cell tends to concentrate antibody in its cytoplasm perhaps as a result of a decline in the rate of discharge of the antibody it forms into the circulation.

TABLE I
Differential cell counts
(% based on counts of 1 000 cells)

| | LYMPHOCYTES | MACROPHAGES | POLYS | PLASMA CELLS | OTHER |
|-------------------|-------------|-------------|-------|--------------|-------|
| Lymph Node | 90 | 8 | 0.5 | 1 | 0.5 |
| Pentoneal Exudate | 11 | 71 | 16 | - | 2 |
| Thymus | 92 | 4 | 1 | 3 | - |

Macrophage nodule monocytes histiocytes in so-called cells and reticuloendothelial cells

SUMMARY

This presentation deals primarily with the metabolic and morphologic aspects of antibody synthesis during the response to serum protein antigens. The metabolic events transpiring during this response can be divided into an induction period, a period of increasing antibody synthesis and a period of declining antibody synthesis. Since, as has been shown with isotope uptake experiments, there is little formation of antibody or antibody precursors during the induction period, it has been postulated that this period might be concerned with the production of antibody synthesizing enzymes. Following the induction period, the rate of antibody synthesis increases rapidly, perhaps at a logarithmic rate until about the time that circulating antigen is eliminated from the blood. After this, the rate of antibody synthesis declines rapidly with a half life of a little more than one day. Following the primary response, the antibody synthesis declines beyond the level of detectability within approximately one week of the time of maximum antibody synthesis. In the secondary and hyper immune responses there is an initial rapid rate of decline of antibody synthesis followed within a few days by a slower component with detectable antibody synthesis for several months.

Intimately associated with the synthesis of antibody in this immunologic system is the combination of antibody with circulating antigen. It is this interaction of antibody with antigen in the circulation that appears to

give rise to the characteristic disease serum sickness. Recently it has been proposed that the antigen antibody complexes formed in the circulation during the phase of increased antibody synthesis may themselves cause the disease.

A series of cell transfer studies has been undertaken in order to observe the cell types involved in antibody synthesis. Lymph node cells and/or induced peritoneal exudate cells from previously immunized donor rabbits have been transferred subcutaneously to x radiated recipient rabbits and the morphologic sequence of cell types in the transfer sites has been followed during the antibody response. Both lymph node cells (90% lymphocytes) and peritoneal exudate cells (70% macrophage) are capable of antibody production after transfer to x radiated recipients. Both types of cell transfers gave rise to numerous preplasma cells within two or three days after transfer and to typical mature plasma cells within a week of transfer. Using the fluorescent antibody tracer technic it has been possible to demonstrate the specific antibody in the maturing and the mature plasma cells developing in the cell transfer sites. These observations suggest that a variety of cells in the lymphoid macrophage series can on antigenic stimulation give rise to preplasma cells and plasma cells which are capable of antibody formation.

RÉSUMÉ

Dans ce rapport l'auteur étudie les aspects métaboliques et morphologiques de la synthèse des anticorps en réponse à l'introduction de protéines sériques antigéniques.

Les phases métaboliques qui suivent la stimulation antigénique peuvent être divisées en une période d'induction, une période de production croissante d'anticorps et une période de déclin de la synthèse.

Par l'étude de la consommation d'un isotope, il a été démontré que la production d'anticorps ou d'un précurseur est très faible pendant la période d'induction. De ce fait on peut considérer que cette période correspond à la phase de production des enzymes nécessaires à la synthèse des anticorps.

Après une période d'induction le taux des anticorps synthétisés augmente rapidement, peut être suivant une progression logarithmique jusqu'à l'élimination complète de l'antigène circulant. Puis le taux des anticorps synthétisés décline rapidement avec une demi-vie d'un peu plus d'une journée.

À la suite d'une stimulation primaire la synthèse des anticorps décroît au-dessous d'un niveau décevable environ une semaine à partir du début de la synthèse maximale.

Au cours de la stimulation secondaire ou de l'hyperimmunisation on observe une chute rapide de la synthèse des anticorps suivie après quelques jours par un rythme plus lent, bien que la synthèse des anticorps se poursuive pendant plusieurs mois.

La combinaison de l'anticorps avec l'antigène circulant est intimement associée avec le processus de la synthèse des anticorps dans ce processus immunologique. C'est l'interaction de l'antigène avec l'anticorps dans la

circulation qui provoque les symptômes caractéristiques de la maladie serique. Plus récemment on a suggéré que c'est le complexe antigène anticorps formé dans la circulation durant la phase de la synthèse accrue d'anticorps qui est responsable directement de la maladie serique.

Une série de recherches a été réalisée afin d'établir quelle est la variété cellulaire qui est impliquée dans la synthèse des anticorps. A cet effet on a transféré par voie sous cutanée des cellules des ganglions lymphatiques ainsi que des cellules d'exsudats péritoneaux (obtenus par l'injection d'huile) d'un lapin donneur préalablement immunisé à un lapin receveur antérieurement irradié par des rayons X. Les modifications morphologiques des cellules transplantées ont été suivies régulièrement à la suite de l'injection de l'antigène à l'animal receveur c'est à dire durant la période de synthèse des anticorps.

Il a été constaté que les cellules lymphatiques (90 % de lymphocytes) aussi bien que les cellules de l'exsudat péritoneal (70 % de macrophages) sont capables de produire des anticorps après transfert à un animal receveur irradié. Les deux variétés de cellules donnent naissance deux ou trois jours après le transfert à de nombreux pré-plasmocytes et après huit jours à des plasmocytes typiques adultes. En utilisant la méthode des traceurs fluorescents il a été possible de démontrer la présence indiscutable d'anticorps spécifiques dans les plasmocytes en période de croissance et dans les plasmocytes adultes qui apparaissent à l'endroit de l'injection des cellules transférées. Ces observations indiquent que les cellules de la variété lymphoïde macrophage peut donner naissance après une stimulation antigénique à des préplasmocytes et à des plasmocytes normaux capables de synthétiser des anticorps.

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Mitteilung behandelt vor allem die metabolischen und morphologischen Aspekte des Aufbaus der Abwehrkörper welche als Reaktion auf die Einführung der antigenischen Serumproteinen entstehen.

Die metabolischen Phänomene welche während dieser Reaktion auftreten können mehrere Stadien haben: eine Vorbereitungsperiode, eine Wachstumsperiode während der sich Antikörper bilden und eine Periode des progressiven Abnehmens.

Da sich wie bei Versuchen mit einem Isotop festgestellt wurde keine oder nur wenige Antikörper bzw. deren Bildung vorausgehende Produkte entwickeln darf man annehmen dass sich in dieser Zeitspanne Enzyme bilden die das Entstehen von Antikörpern hervorrufen.

Nach diesem ersten Stadium bilden sich in steigendem Masse Antikörper vielleicht einer logarithmischen Progression entsprechend bis zu dem Augenblick wo das im Blut zirkulierende Antigen ausgeschieden wird.

Daraufhin sinkt der Produktionssatz der Antikörper schnell ab und für die Dauer von etwas mehr als 24 Stunden vollzieht sich ihre Entwicklung nur halb so schnell.

Nach dem ersten Reaktionseffekt sinkt die Bildung der Antikörper unterhalb ihres Wahrnehmungsniveaus ab und zwar etwa eine Woche

nach dem stärksten Entwicklungsmoment. Im Falle von sekundären Reaktionen und hyperimmunisierten Subjekten sinkt der Bildungsspiegel der Antikörper rapide ab und diese Bedingungen bleiben während mehrerer Monate bestehen.

Bei dieser Art der Immunitätsuntersuchung ist die Bildung von Antikörpern engstens mit dem gleichzeitigen Vorhandensein von Antikörpern und Antigenen im Kreislauf verbunden. Zweifellos kann man der wechselseitigen Wirkung der einen auf die anderen das Auftauchen der Charakteristika der Serenkrankheiten zuschreiben. Man hat kürzlich eine Theorie vorgeschlagen, nach der die Störungen die man als Serumkrankheit bezeichnet und erscheinen im gleichen Augenblick wo die Antikörperbildung anwächst im Blut bildenden komplexen Antikörper-Antigen zuzuschreiben waren.

Eine Reihe von Versuchen über den Zellentransport wurden unternommen um festzustellen welche Zellen an der Bildung von Antikörpern beteiligt sind.

Lymphatische Ganglionzellen und Zellen von Peritoneal-Exsudaten (mittels Ölbehandlung gewonnen) von vorher immunisierten Spenderkaninchen wurden auf subcutanem Wege auf Empfängerkaninchen übertragen die mit Röntgenstrahlen behandelt waren. Daraufhin wurden solange die Antikörperreaktion anhielt die morphologischen Zellveränderungen in dem organischen Übertragungsmedium untersucht. Die lymphatischen Ganglionzellen (90 % Lymphocyten) sowie die Zellen von Peritoneal-Exsudaten (70 % Makrophagen) vermögen nach ihrer Übertragung Antikörper bei mit Röntgenstrahlen behandelten Tieren zu produzieren.

Diese Zellenübertragung hat, 3 Tage nach der Übertragung die Bildung zahlreicher präplasmatischer Zellen verursacht und im Laufe der folgenden Woche die Bildung von reifen Plasmazellen hervorgerufen.

Unter Anwendung der fluoroskopischen Methode bei der Suche nach den Antikörpern konnten wir den spezifischen sich bildenden Antikörper entdecken der das Entstehen von reifen Plasmazellen in dem organischen Medium hervorruft in den Übertragungen stattfanden.

Diese Beobachtungen lassen vermuten dass zahlreiche der Reihe der lymphoiden makrophagen zugehörigen Zellen das Entstehen von Plasmazellen und Präplasmazellen aus denen Antikörper entstehen können auszulösen vermögen wenn sie selbst durch ein Antigen den Anstoß hierzu erhalten.

RESUMEN

El autor trata especialmente los aspectos metabólicos y morfológicos de la síntesis de anticuerpos durante la respuesta a los antígenos constituidos por seroglobulinas. Se observan un periodo de inducción, un periodo de gran producción de anticuerpos y un periodo en que la producción declina. Los experimentos llevados a cabo con isótopos radioactivos indican que durante el periodo de inducción prácticamente no hay formación de anticuerpos ni de sustancias precursoras de anticuerpos por lo cual se ha supuesto que ese periodo está dedicado a la síntesis de las enzimas que intervienen en la formación de los anticuerpos. A continuación hay

un periodo en que la síntesis de anticuerpos aumenta rápidamente tal vez logarítmicamente hasta un momento en que los anticuerpos circulantes comienzan a ser eliminados de la sangre. Luego la velocidad de formación disminuye rápidamente con una vida media de un poco mas de un día. En el transcurso de la respuesta a la primer inyección de antígeno la síntesis de anticuerpos disminuye hasta hacerse prácticamente despreciable aproximadamente una semana después de haber alcanzado su velocidad máxima. Durante la respuesta secundaria o la hiperinmunización hay una disminución rápida de la velocidad de formación de los anticuerpos seguida pocos días después por una fase en la cual la síntesis de anticuerpos es demostrable durante varios meses.

Intimamente asociada con la síntesis de los anticuerpos está la combinación de los anticuerpos con el antígeno circulante. Parece ser que es justamente esta combinación la que origina la enfermedad del suero y recientemente se ha sugerido que los responsables son los mismos complejos de antígeno y anticuerpo formados en la circulación.

Para poder estudiar los tipos de células que intervienen en la síntesis de los anticuerpos se han realizado una serie de experimentos en los que se han transferido subcutáneamente a conejos irradiados con rayos X células de los ganglios linfáticos y del exudado peritoneal obtenidas de conejos inmunizados. Se ha encontrado que tanto las células de los ganglios linfáticos (90 % de linfocitos) como las del exudado peritoneal (70 % de macrófagos) son capaces de producir anticuerpos luego de su trasplante. En ambos casos se observan numerosas células preplasmáticas al cabo de dos o tres días y típicas células maduras una semana después. Mediante la técnica de anticuerpos marcados con fluoresceína ha sido posible demostrar la presencia de anticuerpos en las células formadas en los lugares de tras-

de los anticuerpos

REFERENCES

- 1 TALIAFERRO (W H) and TALMAGE (D W) *J Inf Dis* 97 88 98 1955
- 2 DIXON (F J) MAURER (P H) WEIGLE (W O) and DEICHMILLER (M P) *J Exper Med* 103 425 438 1956
- 3 TALIAFERRO (W H) and TALIAFERRO (L G) *J Inf Dis* 101 252 274 1957
- 4 GERMUTH (F) *Fed Proc* 16 413 1957
- 5 DIXON (F J) VAZQUEZ (J J) WEIGLE (W O) and COCHRANE (C G) *A M A Arch Path* 65 18 28 1958
- 6 FARR (R S) *J Inf Dis* In press
- 7 DIXON (F J) *H Cell & Comp Physiol* Vol 50 Suppl 1 pp 27 50 1957
- 8 GERMUTH (F G) and MCKINNON (G E) *Bull J Hopkins Hosp* 101 13 43 1957
- 9 WEIGLE (W O) and COCHRANE (C G) Unpublished observations
- 10 ROBERTS (J C) and DIXON (F J) *J Exper Med* 102 379 392 1955
- 11 DIXON (F J) WEIGLE (W O) and ROBERTS (J C) *J Immunol* 78 56 62 1957
- 12 ROBERTS (J C) DIXON (F J) and WEIGLE (W O) *A M A Arch Path* 64 324 332 1957

- 13 NEIL (A L) Unpublished observations
- 14 COONS (A H) LEDUC (E H) and CONNOLLY (J M) *J Exper Med* 102: 49 60 1955
- 15 LEDUC (E H), COONS (A H) and CONNOLLY (J M) *J Exper Med* 102 61 72 1955
- 16 FAGRAEUS (A) *Acta Med Scand* Vol 130 Suppl 204 1948
- 17 BJORNEBOE (M) and GORMSEN (H) *Acta Path et Microbiol Scand* 20 649 1943
- 18 FAGRAEUS (A) *J Immunol* 58 1 1948
- 19 KJUNING (F J) and van der SLIKKE (L B) *J Lab and Clin Med* 36 167 1950
- 20 MARSHALL (A H E) and WHITE (R G) *Brit J Exper Path* 31 157 1950
- 21 RINGERTZ (N) and ADAMSON (C A) *Acta Path et Microbiol Scand* Suppl 86 1950
- 22 MOESCHLIN (S) PELAEZ (J R) and HUGENTOBLE (F) *Schweiz Med Woch* 81 1247 1951
- 23 KOLOUGH (F) GOOD (R A) and CAMPBELL (B) *J Lab and Clin Med* 32 749 1947
- 24 GOOD (R A) *J Neuropath and Exp Neurol* 9 78 1950
- 25 THORBECKE (G J) and KEUNING (F J) *J Immunol* 70 129 1953
- 26 MAKINODAN (T) RUTH (R F) and WOLFE (H R.) *J Immunol* 72 45 1954

BIOPHYSICAL AND IMMUNOCHEMICAL PROBLEMS IN ALLERGY (*)

by

Alec H SEHON

(From the Division of Immunochemistry and Allergy Research McGill University
Clinic Royal Victoria Hospital and the Department of Chemistry McGill University
Montreal Canada.)

Our understanding of the interactions between antigens and precipitating antibodies at the molecular level has been greatly advanced over the last twenty five years by the application of precise physico chemical methods. Immunochemistry may be considered to have come of age as a scientific discipline in its own rights around 1935 when Heidelberger and Kendall (1) developed the classical quantitative precipitin test and proposed a rational and chemically acceptable mechanism for antibody antigen reactions. By an intelligent application of the mass law Heidelberger and co workers concluded that the precipitin reaction may be considered to be the resultant of a series of competing bimolecular reactions between polyvalent antigens and antibodies leading to the formation of polymeric aggregates. These ideas have since been confirmed by others (2 3 4) and at present the weight of experimental evidence suggests that precipitating antibodies are divalent (5 6) and that the commonly used antigens are polyvalent. This is the basis of Pauling's framework or lattice theory (7).

Precipitating antibodies can be isolated relatively easily. By electrophoresis most of these antibodies have been shown to be γ globulins and by ultracentrifugation their sedimentation constants appear to be of the order of 6.5 Svedberg units corresponding to a molecular weight of about 160 000. A notable exception is however offered by horse antisera. Horse antitoxins were shown to have a mobility intermediate between that of β and γ globulins (8) and antipneumococcal antibodies were shown to have a sedimentation constant of about 18 S corresponding to a molecular

(*) Supported by grants from the Department of Health and Welfare Canada and the Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health Bethesda Md. We are also indebted to the Charles E. Frost Co. Montreal for financial assistance.

weight of about 1 000 000 (9)(*) In comparison the understanding of the interactions—both *in vitro* and *in vivo*—between allergens and the corresponding antibodies produced in man is still rather vague (10 15) One of the main and obvious difficulties is that both skin sensitizing and blocking antibodies found in sera of allergic individuals do not give precipitates with allergens and thus cannot be readily isolated in a pure state for further physico chemical studies Another difficulty is that most of the common allergens are complex mixtures (e.g. pollens grasses, dusts danders foods) and are either non antigenic in experimental animals or else elicit, in other species but man the production of precipitating antibodies devoid of skin sensitizing ability (*)

The non precipitability of skin sensitizing and blocking antibodies has been attributed (17 18) to the possibility that both of these antibodies are univalent and therefore sufficiently large insoluble aggregates would not be produced even if firm combination between these antibodies and the

one would require the answers to both these possibilities a concerted research programme was undertaken in this laboratory to study both these aspects In view of the wide incidence of allergy (hay fever and asthma) to ragweed pollen on the American continent our main efforts over the past four years have been directed towards (a) the revelation of the chemical composition of the allergen(s) in ragweed pollen and (b) the elucidation of the nature of antibodies found in sera of ragweed sensitive individuals

The results of our studies on ragweed pollen will be presented at another
our purest
the allergenic
is a relatively
low molecular weight material (sedimentation constant = 1 20S composed of lysine arginine hydroxyproline glycine valine alanine norleucine and glutamic acid) and is capable of eliciting a positive skin test in amounts as little as 10^{-7} mg Our results would also suggest that it is a polyvalent antigen

The present paper deals primarily with our attempts (*) to isolate and characterize the antibodies present in allergic sera by both physico chemical and immunochemical methods and the results are compared with related findings of other workers

(*) The diversity of precipitating antibodies has been discussed in great detail in a number of review articles (11 12 13 14 42)

(*) Note however, the findings of Sherman (16) with anti ovalbumin rabbit serum.

(*) Most of the results presented here have been obtained by MM J Gordon and L Gyenes and will be submitted in partial fulfillment for their Ph D degrees to the Department of Biochemistry McGill University

I PHYSICO CHEMICAL STUDIES

a) Electrophoresis

The results of our preliminary study published in 1955 (20) demonstrated that skin sensitizing activity to ragweed in seven allergic sera separated into electrophoretically distinct serum fractions by starch electrophoresis was found in the β and γ globulin regions. A more detailed study and the use of a more refined technique (21) revealed that in fourteen sera skin sensitizing activity was associated with γ globulins with a tendency to reside primarily in the γ_1 globulin region. The mobilities and purity of the serum fractions were determined painstakingly in a Tiselius electrophoresis apparatus. In a few instances traces of activity were also detected in the β globulin region and were attributed to contamination by γ_1 globulins. This interpretation seems reasonable especially if one considers that γ globulins are electrophoretically heterogeneous and tend to be carried over the whole electrophoretic pattern into the region of α_1 globulins as disclosed by immuno electrophoresis (22-23).

A typical distribution of both the protein and skin sensitizing activity after electrophoretic separation is illustrated in Fig. 1. The skin sensitizing activity of each eluate was estimated by comparison with reactions obtained in terms of tenfold serial dilutions of the original serum. It is worthy of note that in at least two experiments maximum skin sensitizing activity was associated with fractions containing the smallest amount of protein (0.08 % protein or less) and in consequence one must conclude that (a) there is no correlation between this activity and the protein content of the fractions and (b) that the factor (s) responsible for skin sensitization must be in exceedingly low concentration and must possess a high biological potency.

The possibility that the mobilities of the various isolated serum fractions may have been altered by interaction with the starch was fully realized and tested. However no evidence was obtained to support this view. Nonetheless it was clearly stated (21) that the designation of the fraction located on the starch block between the slow gamma γ_2 and β globulins as γ_1 globulins and not as β_2 globulins might appear as somewhat arbitrary particularly since there are no objective and universally accepted criteria for the designation of the intermediate components located between the well defined β and slow γ globulin peaks.

The results of other investigators (published until 1955) who have attempted to localize skin sensitizing antibodies by various methods were reviewed in these two papers (20-21). Of particular interest are the studies of Cann and Loveless (24-25) who have used one of the more refined electrophoretic techniques, namely electrophoretic convection. A critical analysis of their results reveals however that their method did not permit complete separation of the various serum components and that activity was spread over fractions containing both β and γ globulins. Nevertheless they concluded that their data supported the hypothesis that β globulins were chiefly responsible for reaginic activity but that the possibility of partici-

pation by γ_1 globulins could not be excluded. One may, therefore, quite fairly conclude that the results of Cann and Loveless do agree in essence with the results obtained by starch electrophoresis in this laboratory.

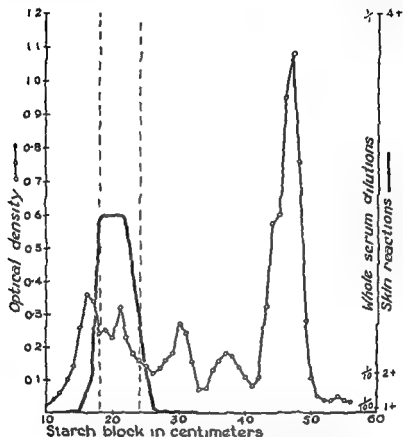


FIG. 1 — Separation of allergic serum by starch electrophoresis. The curve in heavy print represents distribution of reagent activity estimated in terms of ten fold serial dilutions of the corresponding whole serum.

and that the main difference is not one of interpretation but of nomenclature. To support our results one may quote the more recent results of Brattsten et al (26) and of Humphrey and Porter (27). Brattsten et al have shown that skin sensitizing activity resided in the γ_1 globulin region when an allergic serum was separated by continuous electrophoresis on a starch block and Humphrey and Porter found that reagent activity was also associated with a fast γ globulin fraction which has been isolated by chromatography on a cellulose ion exchange column. It is indeed gratifying to find agreement amongst all these findings. However it is interesting to note that in their last paper Cann and Loveless (28) reopened the argument about nomenclature and concluded that reagent activity migrates electrophoretically with the β globulins. It is surprising that they have overlooked the work of Brattsten et al (26) and that of Humphrey and Porter (27).

Fortunately with regard to blocking antibody there appears to be full agreement amongst different workers (29 30 31) that this factor migrates in an electric field as a slow γ globulin

b) Ultracentrifugal analysis

The paper by Schon et al (21) appears to be the only one in which sedimentation characteristics of serum fractions containing skin sensitizing activity are reported. Both γ_1 and γ_2 globulin fractions of allergic sera separated by starch electrophoresis were resolved in the ultracentrifuge into two components. The sedimentation constant of the major component was 6.6 Svedberg units and that for the minor component was 18.20 Svedberg units. Components with similar sedimentation constants are also found in the γ globulin fraction of normal sera (21 32).

More recently in this laboratory (33) whole sera of treated and non treated allergic individuals and of normal volunteers immunized with ragweed pollen were separated by ultracentrifugation (at 59 780 R P M) in partition cells similar to those described by Tiselius, Pedersen and Svedberg (34) and by Yphantis and Waugh (35). Our results indicate that skin sensitizing antibodies are associated with the fast sedimenting serum components (sedimentation constant > 16 S) and that blocking antibodies sediment as normal γ globulins (i.e. with sedimentation constant of about 6 S).

II IMMUNOCHEMICAL STUDIES

a) The nature of skin sensitizing and blocking antibodies

The most striking feature of the skin sensitizing antibody is that it has the ability to sensitize normal skin and remains attached to the site of injection for prolonged periods (21 36). Its ability to sensitize skin is however lost on heating at 56 °C for periods of 1-4 hours (31 37). As far as this author is aware no unequivocal and direct evidence has been presented that skin sensitizing antibodies can combine in vitro with appropriate allergens. Results obtained in this laboratory (38 39 40) which will be discussed later indicate that a firm combination does occur between the reaginic factor and the allergen. On the other hand blocking antibodies have been suspected for a long time to be able to combine with the allergen (s) in vitro on account of their ability to inactivate the latter (31 36).

γ globulin serum. Although the similarity between blocking antibodies and normal globulins was not explicitly brought out by these workers, this conclusion is obviously implied in their results. Thus blocking antibody would appear to possess at least antigenically similar properties to those of normal human globulins and to be capable of combining in vitro with ragweed components.

b) In vitro detection of antibodies in allergic sera

In this section evidence is presented to show that in all probability both skin sensitizing and blocking antibodies to ragweed are divalent species and that the main reason for their having evaded detection by classical in vitro methods is their being present in exceedingly low concentration in

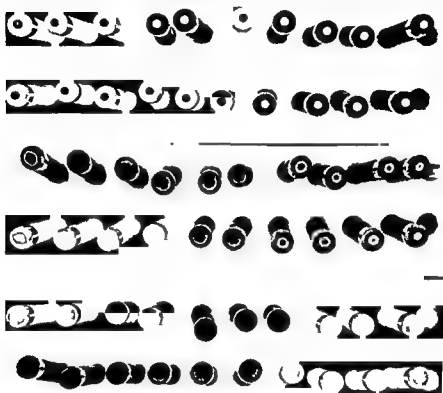


FIG. 2 — Hemagglutination patterns

Each row represents tubes containing serum in halving dilutions the concentration of serum decreasing from left to right. The top two rows represent a control experiment in duplicate with normal human serum no hemagglutination is observed in any tube. The center two rows represent an experiment in duplicate with allergic serum the patterns represent a gradual decrease in the extent of hemagglutination. The bottom two rows (in duplicate) represent hemagglutination patterns obtained with rabbit antiragweed serum. The patterns in all 10 tubes are positive the actual titer of this serum was 10^7 .

allergic serum. With this assumption in mind we have developed a specific and highly sensitive method which leads to the detection of these antibodies by the formation of easily visible aggregates in vitro (38-39). In essence this test is an adaptation of the methods described by Pressman, Campbell and Pauling (56) and by Stavitsky and Arquilla (57).

For this purpose the allergen is coupled to rabbit red cells by chemically stable azo bonds, this diazotized benzidine being the coupling agent. The

sensitized red cells are then suspended in the allergic serum. If skin sensitizing and/or blocking antibodies are present specific gelatinous aggregates as shown in Fig. 2, are produced. In absence of antibodies the sensitized erythrocytes sediment to the bottom of the test tube to form a compact button, which represents a negative pattern. This hemagglutination test is simple to perform the main problem being the choice of the correct ratio of bis diazotized benzidine to antigen for a given amount of red cells. However once this is established no further difficulties are encountered and reproducible results are obtained in successive experiments. The details of the method are described elsewhere (39).

The sensitivity of the method was established by evaluating it in terms of rabbit antisera containing precipitating antibodies to water soluble ragweed pollen extract (WSR)*, bovine serum albumin (BSA), human serum albumin (HSA) and human gamma globulin (HGG). Positive ring tests were obtained with these sera in dilutions only as high as 1:64 whereas hema-

TABLE I
Hemagglutination and inhibition experiments

| ANTIGEN COUPLED TO RED CELLS | INHIBITOR | ANTISERUM | TITER (reciprocal of dilution) |
|------------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|
| WSR | none | anti WSR #1 ⁺ | 10 000 000 |
| WSR | none | anti WSR #5 | 250 000 |
| WSR | WSR | anti WSR #5 | 8 |
| WSR | none | anti BSA | no reaction |
| BSA | none | anti BSA | 20 000 |
| BSA | BSA | anti BSA | no reaction |
| BSA | WSR | anti BSA | 20 000 |
| HSA | none | anti HSA | 40 000 |
| HGG | none | anti HGG | 320 000 |
| HGG | HGG | anti HGG | no reaction |
| WSR | none | B P * | 1:024 |
| WSR | WSR | B P | no reaction |
| WSR | grass pollen | B P | 1:024 |
| WSR | wormwood pollen | B P | 1:024 |

All antisera were produced in rabbits. The serum designated B P was obtained from a ragweed sensitized individual.

* In peak intravenous injections of alum precipitated WSR over a period of 2-4 months we used for immunization. The other antigens dissolved in saline were injected intravenously.

(*) Prepared according to method described elsewhere (58)

(*) Expressed as reciprocal of the highest dilution still giving a positive reaction. Usually the samples were evaluated in terms of two fold serial dilutions of the whole serum.

of free soluble antigen. Thus addition of a solution of ragweed antigens to a system containing BSA sensitized erythrocytes and anti BSA serum had no effect on the extent of hemagglutination whereas addition of BSA completely inhibited the test. Conversely addition of a solution of WSR to a system containing WSR sensitized erythrocytes and rabbit anti WSR serum or serum from a ragweed sensitive individual resulted in complete inhibition. On the other hand addition of BSA or pollen extracts of other plants to this system did not interfere in any way with the test. Reproducible results were obtained for any duplicate experiments done with the same serum and the same batch of sensitized erythrocytes, as illustrated in Fig. 2. However using different batches of sensitized erythrocytes the titers varied within a factor of 16 i.e. ± 2 tubes.

The specificity of this method is also borne out by the fact that ragweed coated red cells were agglutinated by each of the forty sera obtained from a group of thirty five non treated and treated ragweed sensitive individuals and by the three sera collected from normal subjects who received a series of ragweed injections. No serum obtained from any ragweed sensitive individual failed to give a positive hemagglutination reaction. On the other hand the hemagglutination test was negative when applied with ragweed sensitized erythrocytes to normal sera (20 sera) or to sera from individuals allergic to grass or aspirin. All these results are listed in Table II, together with the hemagglutination and skin sensitizing titers. As can be seen there exists some parallelism between hemagglutination and skin sensitizing titers. This may be interpreted in terms of either of the following hypotheses (1°) that the hemagglutination and skin sensitizing abilities might be due to two distinct properties of one and the same molecule or (2°) that they are two independent factors formed concomitantly by non treated allergic individuals. Furthermore it would appear that higher hemagglutination titers are given by sera of treated allergic individuals. Since formation of blocking antibodies are induced on treatment and hemagglutination titers also increase on treatment one may suggest (1°) that the hemagglutination

TABLE II

*Hemagglutination and Prausnitz Kustner tests **

| NO OF SERUM | DONOR | HEMAGGLUTINATION TITER * | P X TITER |
|--|----------------------|-----------------------------|--------------|
| 1-22 | normal | no reaction | no reaction |
| SERA FROM INDIVIDUALS SENSITIVE TO OTHER ALLERGENS | | | |
| 23 | sensitive to aspirin | no reaction | no reaction |
| 24 | sensitive to grass | no reaction | no reaction |
| 25 | sensitive to grass | no reaction | no reaction |

SERA FROM RAGWEED-SENSITIVE INDIVIDUALS *

| | | | |
|-------------------|-------------|------|-----------------------|
| 26 | non treated | 64 | 10 |
| 27 | non treated | 128 | 100 |
| 28 | non treated | 64 | 500 |
| 29 | non treated | 128 | 100 |
| 30 | non treated | 256 | 100 |
| 31 | non treated | 1024 | 1000 |
| 32 | non treated | 16 | positive ⁺ |
| 33 | non treated | 32 | positive ⁺ |
| 34 | non treated | 256 | not tested |
| 35 | non treated | 64 | (*) |
| 36 | non treated | 64 | 100 |
| 37a ⁺⁺ | non treated | 4 | (*) |
| 37b ⁺⁺ | treated | 128 | 10 |
| 38a ⁺⁺ | non treated | 32 | 10 |
| 38b ⁺⁺ | treated | 128 | (*) |
| 39a ⁺⁺ | non treated | 512 | 250 |
| 39b ⁺⁺ | treated | 1024 | 250 |
| 40a ⁺⁺ | non treated | 128 | not tested |
| 40b ⁺⁺ | treated | 512 | not tested |
| 41a ⁺⁺ | non treated | 128 | 250 |
| 41b ⁺⁺ | treated | 2048 | 500 |
| 42 | treated | 256 | 1000 |
| 43 | treated | 512 | 1000 |
| 44 | treated | 32 | 10 |
| 45 | treated | 128 | 1000 |
| 46 | treated | 64 | 100 |
| 47 | treated | 128 | 500 |
| 48 | treated | 256 | 100 |
| 49 | treated | 256 | 100 |
| 50 | treated | 512 | 100 |
| 51 | treated | 32 | (*) |
| 52 | treated | 16 | (*) |
| 53 | treated | 8 | (*) |
| 54 | treated | 128 | 500 |
| 55 | treated | 16 | 100 |
| 56 | treated | 64 | 100 |
| 57 | treated | 32 | 100 |
| 58 | treated | 32 | 100 |
| 59 | treated | 1024 | 1000 |
| 60 | treated | 2048 | 1000 |
| 61 | treated | 1024 | positive ⁺ |
| 62 | treated | 512 | positive ⁺ |
| 63 | treated | 128 | not tested |
| 64 | treated | 1024 | not tested |
| 65 | treated | 1024 | not tested |
| 66 | treated | 512 | 500 |

reaction in
of the whole

() The P.K. t. w. s. negative fraction of the serum. The undiluted serum was not tested.

⁺⁺ Sera obtained from the same individual before treatment are referred to by letter () and after treatment by letter (b).

factor is identical with blocking antibody (and that some blocking antibodies are produced even by non treated individuals in concentrations which are lower than those required for their detection by the standard *in vivo* test) or (2°) that blocking antibodies produced during desensitization are able to agglutinate sensitized red cells just as other factor(s) found in sera of non treated individuals

c) Further characterization of antibodies in allergic sera

To test the above hypotheses and in an attempt to clarify the nature of the hemagglutination factor(s) the following experiments were performed

The skin sensitizing activity of allergic sera of non treated individuals was destroyed by heating at 56 °C—for periods as long as 11 hours—without affecting the hemagglutination titers. Similarly heating sera of treated allergic individuals or normal immunized subjects did not affect the hemagglutination titers. Thus the hemagglutination factor(s) appeared to be thermostable

Sera of treated and non treated allergic patients were absorbed out with an equal volume of packed sensitized erythrocytes. In each case the supernatants were shown to have been completely depleted of skin sensitizing and blocking antibodies and of any hemagglutination factor(s). This therefore demonstrates that firm combination had occurred between each of these factors and the ragweed pollen constituents coupled to the erythrocytes. To prove that absorption of these factors was an immunologically specific reaction a serum from an individual allergic to both ragweed and grass pollens was absorbed out with ragweed sensitized erythrocytes. The supernatant was shown to have been depleted of skin sensitizing and hemagglutination factors with respect to ragweed, but to have retained its skin sensitizing ability to grass pollen.

At this juncture it is appropriate to present other evidence supporting our view that skin sensitizing and blocking antibodies as well as the hemagglutination factor(s) combine with ragweed pollen *in vitro*. Water soluble ragweed antigens were coupled by covalent azo bonds to polydiazotized polyamino polystyrene (40) the resultant antigen polystyrene conjugate being an insoluble polymer. The reactions involved in the preparation of this conjugate are shown in the flowsheet presented in Fig 3. Allergic sera were then exposed to this antigenic adsorbent and it was found that skin sensitizing and blocking antibodies together with hemagglutination factor(s) were completely and specifically removed. Heterologous antigens coupled to polystyrene had no absorbing capacity for any of these factors found in sera of ragweed sensitive individuals. This method was deemed to provide also the possibility of isolating these factors in a pure and concentrated form subsequent to their absorption by dissociating them from the ragweed polystyrene conjugate. Although dissociation of ordinary precipitating antibodies can be readily effected (43) no satisfactory method has so far been devised for recovering the factors present in allergic sera.

Next we turned to a number of fractionation procedures in the hope that these various factors could be separated from each other. As mentioned earlier skin sensitizing and blocking antibodies were shown to migrate

electrophoresis (Spinco CP Apparatus) Hemagglutination ability was found to be associated with all serum sub fractions throughout the γ_1 and γ_2 globulin region, with which skin sensitizing ability was also associated

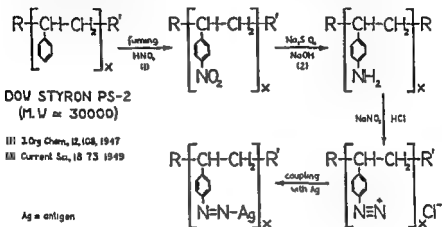
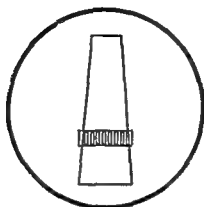


FIG 3 — Flowsheet of the preparation of polystyrene antigen conjugates

Similarly applying the chromatographic fractionation procedure on cellulose as used by Humphrey and Porter (27) it was shown that skin sensitizing antibodies and the hemagglutination principle(s) were always associated with each other. Thus both zone electrophoresis and chromatography failed to divorce these factors from each other.

Allergic sera on prolonged dialysis in standard Visking tubing did not lose their skin sensitizing and hemagglutination ability and these factors were not separated by ultrafiltration from the rest of the serum proteins. It was therefore supposed that these factors were associated with serum components of a molecular weight higher than about 30,000. Finally fractionation of the factors in question was attempted in the ultracentrifuge (Spinco Model E Apparatus) in preparative cells provided with both fixed (34) and moving (35) partitions. These cells are represented schematically in Fig 4. The results obtained with both cells were essentially identical but we feel that the cell of Yphantis and Waugh is to be preferred since disturbances due to convection were not observed with it. As is commonly known normal (and allergic) sera (32, 21) are resolved in the ultracentrifuge into two major peaks with sedimentation constants of the order of 4.5 and 6.5S and a minor peak of heavier material—amounting to about 3% of the total protein—with a sedimentation constant of about 18.20S. The sedimentation patterns were observed with the standard Schlieren cylindrical lens system and permanent records were obtained on photographic plates. A typical sedimentation pattern in the moving partition

FIXED PARTITION CELL



MOVING PARTITION CELL

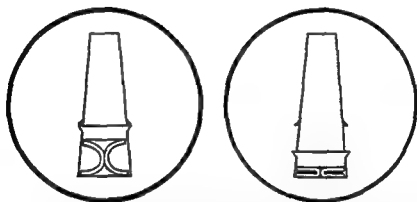


FIG. 4. — Schematic representation of the fixed and moving partition cells. The lower left picture represents the cells at rest and the lower right picture represents the cell during centrifugation.

cell is shown in Fig. 5. In most experiments the sera were diluted with physiological saline prior to centrifugation.

In these experiments the peak corresponding to the heavy serum component(s) was allowed to sediment from the upper into the lower compartment. As soon as it had crossed the partition the rotor was stopped and the serum fractions were withdrawn from each compartment for determination of skin sensitizing, blocking and hemagglutination titers. In a preliminary experiment centrifugation was continued until all three peaks had migrated into the bottom compartment. The top compartment was found to be devoid of any of these factors and this was considered to be an

independent confirmation that these factors are associated with materials with molecular weight higher than that of serum albumin. In another experiment performed in the cell with the fixed partition the lower compartment was filled with normal serum and the upper compartment with a



FIG. 5 — Ultracentrifugal pattern of allergic serum in the moving partition cell. The first and the last frames were photographed at 5 000 R.P.M. the second, third and fourth frames were photographed at 19, 26 and 31 minutes respectively after the rotor attained full speed.

serum from a non-treated allergic individual. Centrifugation was stopped when the heavy component (18-20S) had migrated into the lower compartment. Both skin sensitizing and hemagglutination abilities were associated only with the bottom fraction. This was a clear indication that both skin sensitizing antibodies and the hemagglutination factor(s) migrated with the heavier component.

In all other experiments listed in Table III the cell was filled throughout with the same serum. As can be seen from Table III with allergic sera containing no blocking antibodies skin sensitizing antibodies and the hemagglutination factor(s) were always found together in the lower compartment. With heat-inactivated sera no skin sensitizing antibody was found in either of the compartments; however the hemagglutination factor persisted in the lower compartment. With sera of treated allergic individuals it was shown that whilst the skin sensitizing antibody migrated into

serum and that this factor as well as blocking antibodies are associated with the 6.5S component. To confirm unequivocally this conclusion the sera from two immunized non-allergic volunteers devoid of skin sensitizing antibodies were separated by centrifugation. In both cases the hemagglutination factor was found in the two compartments. Thus it is fairly safe to conclude that during desensitization a hemagglutination factor with distinct molecular properties is produced i.e. its sedimentation constant is about 6.5S whereas that in nontreated allergic sera has a sedimentation constant of $\sim 16.5S$ (*).

(*) Since sedimentation constants were not obtained for different concentrations extrapolation of these values to zero concentration was not possible. The sedimentation constants determined for the heavy component were approximately 16.5S and one would expect these values to be even larger at infinite dilution.

TABLE III
Hemagglutination and PK titers of serum fractions
 obtained by ultracentrifugation*

| SERUM | FRACTION | HEMAGGLUTINATION TITER | PK TITER |
|--------------------|---------------|---------------------------|----------------------------|
| 1 S** | Top Bottom | 2 64 | 1 100 |
| 1 S | Top Bottom | not tested not tested | no reaction 1 000 |
| 1 S (heated) | Top Bottom | no reaction 32 | no reaction no reaction |
| 2 S | Top Bottom | \pm 64 | \pm 1 |
| 3 B*** | Top Bottom | 50 200 | no reaction no reaction |
| 4 B*** | Top Bottom | 64 256 | no reaction no reaction |
| 2 S B ⁺ | Top Bottom | 200 100 | no reaction 100 |
| 2 S II (heated) | Top Bottom | 2 000 256 | no reaction no reaction |

Titers are expressed as the reciprocal of the highest dilution still giving a positive reaction. These titers are only relative. No comparison with the original undiluted whole serum is made. S represents sera containing human sensitizing antibodies. B represents sera containing blocking antibodies.

Similar results were obtained in five experiments done with this serum.

These are sera obtained from normal volunteers immunized with ragweed.

* Blocking titers were 16 and 32 for the top and bottom fractions respectively.

d) The mechanism of the hemagglutination reaction

The experiments with precipitating antibodies suggest that in principle the mechanism of the hemagglutination reaction is similar to that of the precipitation reaction. The agglutination of sensitized red cells may be considered to be due to their being cross linked into a three dimensional

gel by divalent antibody molecules. The inhibition of the agglutination with free soluble antigen lends further support to this belief. To prove unambiguously this claim one would have to succeed in inhibiting this reaction with antibody in excess and to show that the reaction would not occur with truly univalent antibody. Unfortunately inhibition in antibody excess does not occur readily even in ordinary precipitation reactions (*) and up to the time of writing the present paper we have not been able to

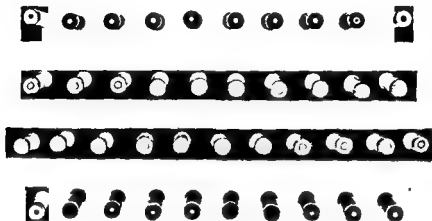


FIG 6 — N 2 and 4 represent controls

The tubes in the first row contain cells sensitized with rabbit anti ragweed antibodies in diluent. The tubes in the 4th row contain non sensitized cells in ragweed solution. In the row 2 and 3 positive reactions have been obtained with cells sensitized with rabbit anti ragweed antibodies. The antigen (WSR) was in solution and was added in serial halving dilutions (the maximum concentration was in the outermost tube on the lefthand side)

produce univalent antibody (**). However we have obtained further evidence for the similarity between the hemagglutination and precipitation reactions by reversing the experimental conditions i.e. by coupling precipitating antibodies to red cells and adding the antigen in varying amounts to a series of tubes containing a constant amount of antibody coated red cells. The results of these experiments illustrated in Fig 6 closely resemble the patterns of Fig 2 and the gradation of the resulting patterns follows at least qualitatively the characteristics of a precipitation curve i.e. the extent of aggregation increases at first with increasing amounts of antigen (antibody excess region) reaches a maximum (optimum zone)

(*) This prozone effect has been recently studied in detail by Nisonoff and Winkler (59)

(**) We intend to prepare univalent antibodies by enzymatic degradation of precipitating antibodies. If the view presented here is correct these preparations should inhibit both the precipitation and hemagglutination reactions and should still be capable of neutralizing the antigen

and finally decreases in excess antigen (*) In consequence we feel inclined to consider the hemagglutination reaction obtained with allergic sera as being due to divalent antibodies and that—as stated in Section II (b)—these factors have previously escaped detection by ordinary immunologic methods on account of their low concentration (**)

Comparison of hemagglutination titers with the titers obtained by ring and/or Oudin tests for precipitating antibodies offers an indirect but plausible proof for this claim As shown in Table I, hemagglutination titers ranged from 10^4 to 10^7 whilst the titers of the same sera by ring or Oudin tests were not higher than 64 or 128 One may therefore conclude that the sensitivity of the hemagglutination test is about 10^3 to 10^5 higher With allergic sera the highest hemagglutination titers were of the order of 10^2 to 10^3 i.e. about 10^2 to 10^4 lower than the titers obtained with antisera produced in experimental animals Assuming then that the nature of the hemagglutination reaction with both allergic and animal sera is the same one could hardly expect to detect any visible aggregation on addition of soluble allergens to allergic serum

Boyden's technique (52) of adsorbing protein antigens on the red cells treated with tannic acid had been applied within the last few years by a number of workers (53–54) to ragweed anti-ragweed system These workers have been able to demonstrate antibodies in allergic sera with varying degrees of success*** Although no doubt this technique is highly versatile and sensitive we feel that its main drawback is that the antigens are attached to red cells only by relatively weak adsorption forces and not by stable covalent bonds The mechanism of the hemagglutination reaction is probably identical in the Boyden technique and in the technique described in this paper However since in our method ragweed antigens were coupled by azo bonds no antigens could have dissociated spontaneously from the sensitized erythrocytes as was shown to be the case with Boyden's technique (55) This is the main reason in the writer's opinion for the higher sensitivity achieved in the studies presented here in comparison

♦♦♦♦

(*) In these experiments only γ globulin fractions of rabbit antisera were used These experiments could be performed only with extremely rich antibody preparations since presumably with weaker preparations the red cells were coated primarily with non-antibody globulins Experiments are under way to isolate pure and enriched antibody preparations by fractionation of antisera on homologous antigen-polystyrene conjugates

(**) The plausibility of this assumption is borne out by the ultracentrifugal studies All the serum components which have a sedimentation constant of about 18S represent only about 3% of the total serum proteins and one could therefore safely predict that skin sensitizing antibodies represent only a small fraction of these heavy components As a matter of fact preliminary quantitative ultracentrifugal results indicate that the amount of material which is removed from the heavy component by absorption of allergic sera with a ragweed polystyrene conjugate is negligible

(***) A more detailed account of the application of this technique to sera from ragweed allergic individuals is presented elsewhere (39)

(****) These complications are probably minimized when the antigens used for coating tanned erythrocytes are large molecular weight proteins since desorption

Feinberg et al (54) that complete desensitization of a site of normal skin sensitized with allergic serum could not be achieved with tanned stromata coated with ragweed components

For the hemagglutination techniques the sensitized red blood cells are necessary only to provide the bulk which through cross linking with antibodies will lead to visible aggregation. For the full understanding of the mechanism of hemagglutination reaction it is essential to establish the minimum number of antibody molecules per sensitized erythrocyte

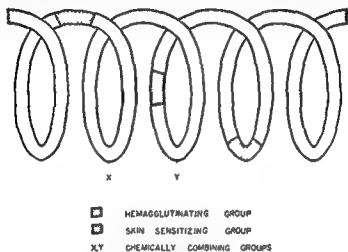


FIG 7 — Configuration of a hypothetical molecule endowed with hemagglutination and skin sensitizing characteristics

which will still lead to agglutination. So far preliminary experiments indicate that 10-100 antibody molecules per sensitized red cell are sufficient to give a discernible titer*. In the hemagglutination experiments with rabbit ragweed antibodies coupled to erythrocytes as little as 10^{-7} mg of ragweed protein yields a visible reaction. In comparison the sensitivity of the agar gel technique is lower i.e. it is claimed (62) that this technique will detect 10^{-3} - 10^{-4} mg of antigen.

The fact that skin sensitizing activity may be destroyed by heating without impairing the hemagglutinating ability may lead one to believe that in non treated sera these are two independent properties associated with two distinct types of molecules. Nevertheless the possibility that both these factors are associated with one and the same molecule cannot be excluded on the basis of the results of the various fractionation procedures. This supposition can be justified on terms of a hypothetical protein molecule containing both these factors as illustrated in Fig 7. Thus the two dotted regions would represent portions of the molecule which are sterically complementary with respect to the antigenic groupings in ragweed and

will be then more difficult on account of the greater number of links between the protein and red cells

(*) Quantitative experiments with I_{125} labelled antibodies and antigens are under way to establish this more definitely

the lined portion would represent the grouping which has the ability to become fixed to skin and tissues i.e. the part of the molecule mediating skin sensitization. The groups X and Y would represent chemically reactive portions such as SH groups, which on heating may condense to lead to an irreversible change in the configuration of the protein molecule. Thus the grouping responsible for skin sensitization without necessarily being destroyed during heating (although this may also occur) may become completely shielded i.e. its attachment to the skin may be blocked and thus its ability to sensitize the skin may be inhibited. This change, however may occur without affecting the ability of the other two groupings to combine with ragweed allergens which are coupled to erythrocytes or to polystyrene. Similarly in view of our inability to separate blocking activity from hemagglutinating capacity in the same fractions of treated serum one may suggest that as with skin sensitizing antibodies these two different attributes are different manifestations of one and the same molecule and that blocking antibodies may be regarded as normal antibodies produced in response to immunization. To substantiate this proposal we have shown that antisera to ragweed produced in rabbits goats and dogs had not only the ability to hemagglutinate sensitized red cells but could also block the reaction of ragweed allergens in human skin sensitized with reagin containing serum. Hence one may consider that blocking activity is the result of combination between antibodies and ragweed and that the latter is thus inactivated. In this paper hemagglutination is considered to be due to combination of these antibodies with ragweed constituents coupled to erythrocytes. Since hemagglutination is still exhibited by non treated allergic sera even after heat inactivation of their skin sensitizing ability one would expect that these sera should possess also blocking activity*. The fact that no blocking activity has ever been reported to exist in non treated sera (after heating) may be due to its being present below the threshold level required for its detection by the *in vivo* test. This interpretation is offered on the basis of the following experimental results. Three normal individuals were immunized with ragweed. None of the sera contained skin sensitizing antibodies. However hemagglutination activity was found in all three sera in varying titers i.e. in dilutions of 64 000 2 048 and 128. Blocking activity could be demonstrated by the *in vivo* test only in the serum with the highest hemagglutination titer (hemag titer=64 000 blocking titer=64). The γ globulin fractions of the other two sera were then concentrated five fold and on retesting these concentrated fractions blocking activity was indeed demonstrated in both cases and the hemagglutination titers had also increased**.

On the other hand if no blocking activity is revealed by non treated sera after heating then one would be inclined to assume that the groupings responsible for hemagglutination ability of the skin sensitizing antibody on the one hand and of the blocking antibody on the other are complementary to different portions of the ragweed molecule(s). This is in agreement

(*) This effect should be exhibited irrespective of whether the groupings responsible for hemagglutination and skin sensitizing activities reside on the same or on different molecules.

(**) Non treated sera from ragweed sensitive individuals are being tested for blocking activity by the same procedure.

with the findings (60, 61) that ragweed contains a multiplicity of antigens

duals directed against different antigenic constituents in ragweed (44) and 2°) during desensitization a new type of reagin(s) may be produced to a dialyzable ragweed fraction and to which apparently no skin sensitizing antibodies are produced spontaneously by non treated allergic individuals (45). This of course is not surprising considering the chemical complexity of ragweed pollen and the somewhat similar findings of Kuhns (46) who has shown that three types of antibody to diphtheria toxoid may be produced. The diversity of antibodies to ragweed allergens with regard to their sedimentation constants would indicate that different mechanisms of antibody formation must be responsible for their production. A similar suggestion has been made in a review article by Taliaferro (47) for Forssman anti-sheep red cell antibodies produced in rabbits which have been found both with the low and the high molecular weight serum components. As regards antibodies found in the heavier globulin fraction one may also cite Rh antibodies (48), Wasserman antibodies (49), factors present in sera of patients with rheumatoid arthritis which may be involved in the sheep cell agglutination reaction (50) and auto antibodies to thyroid (51).

SUMMARY

The methods for characterization and detection of antibodies in sera from ragweed sensitive individuals are reviewed.

The weight of evidence suggests that skin sensitizing antibodies migrate electrophoretically as γ_1 globulins and that blocking antibodies are associated primarily with γ_2 globulins. By ultracentrifugation skin sensitizing antibodies have been shown to be in a heavy globulin fraction (sedimentation constant 10 S) whilst blocking antibodies are found in the normal globulin fraction (6 S).

The use of antigen coated erythrocytes has led to the development of a highly sensitive and specific method for the detection of antibodies in sera of ragweed sensitive individuals. The factors responsible for hemagglutination are considered to have properties similar to those of ordinary divalent antibodies. These factors are found in all serum fractions containing skin sensitizing and/or blocking antibodies. The possible nature of antibody like factors found in allergic sera are discussed.

RÉSUMÉ

L'auteur passe d'abord en revue les méthodes permettant de déceler et de caractériser les anticorps dans les sérums des individus sensibilisés au Ragweed (Ambrosia). Des preuves importantes sont apportées démon-

trant que l'anticorps sensibilisateur de la peau migre électrophoretiquement comme une γ_1 globuline et que l'anticorps bloquant se déplace essentiellement avec la globuline γ_2 .

Par la méthode d'ultracentrifugation l'anticorps sensibilisateur de la peau se révèle comme étant une fraction globulinique lourde (constante de sédimentation > 16.5 S) alors que l'anticorps bloquant est retrouvé dans la fraction globulinique normale (6.5 S).

L'emploi d'hématies enrobées avec l'antigène a fourni une méthode sensible et spécifique pour la détection des anticorps dans les sérums des individus sensibilisés au Ragweed. Les facteurs responsables de l'héماغlutination passive peuvent être considérés comme ayant des propriétés similaires aux anticorps ordinaires bivalents. On trouve ce type d'anticorps dans toutes les fractions sériques contenant des anticorps sensibilisants de la peau qu'il y ait ou non des anticorps bloquants. La nature des anticorps que l'on trouve dans le serum des allergiques est discutée.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Methoden zur Charakterisierung und Entdeckung von antikerähnlichen Faktoren im Serum von gegen Ambrosia überempfindlichen Personen werden geprüft.

Die Ergebnisse zeigen, dass die hautsensibilisierenden Antikörper in der Elektrophorese mit den γ_1 Globulinen und die blockierenden Antikörper hauptsächlich mit den γ_2 Globulinen wandern. Beim Ultrazentrifugieren zeigte es sich, dass die Hautsensibilisierenden Antikörper sich in einer schweren Globulinfraction befinden (Sedimentationskonstante > 16.58), während die blockierenden Antikörper sich in der normalen Globulinfraction (6.58) vorfinden.

Faktoren scheinen ähnliche Eigenschaften wie die einfachen divalenten Antikörper zu besitzen. Diese Faktoren fanden sich in allen Serumfraktionen, die Hautsensibilisierende und/oder blockierende Antikörper enthalten. Die mögliche Natur der in Allergieseren vorgefundenen Antikörperähnlichen Faktoren wird diskutiert.

RESUMEN

El autor hace una revisión de los métodos que permiten reconocer y detectar en el suero de pacientes sensitivos a "ragweed" ciertos componentes con propiedades semejantes a los anticuerpos.

La evidencia acumulada indica que los anticuerpos sensibilizantes de la piel migran electroforéticamente junto con las γ_1 globulinas, en tanto que los anticuerpos bloqueantes están asociados especialmente con las γ_2 globulinas. Por ultracentrifugación se ha demostrado que los anticuerpos sensibilizantes de la piel se encuentran en una fracción globulinica pesada.

(constante de sedimentación mayor de 16.58) mientras que los anticuerpos bloqueantes se encuentran en la fracción globulínica normal (6.58)

Mediante el test de aglutinación utilizando glóbulos rojos sensibilizados con antígeno se ha podido poner a punto un método específico y de alta sensibilidad para la búsqueda de anticuerpos en el suero de pacientes sensibles a «ragweed». Los factores responsables de la aglutinación tienen propiedades similares a los anticuerpos comunes divalentes y se encuentran en el suero de pacientes con anticuerpos sensibilizantes o bloqueantes indistintamente. El autor discute la posible naturaleza de estos factores

REFERENCES

- 1 HEIDELBERGER (M) and HENDALL (J) *J Exp Med* 61, 563 (1935) *ibid* 62 467 697 (1935)
- 2 MARRACK (J R) *The Chemistry of Antigens and Antibodies* Med Res Council (Brit) Spec Rep Ser No 230 (1938)
- 3 HAUROWITZ (F) *Chemistry and Biology of Proteins* Acad Press 1950
- 4 PAULING (L) PRESSMAN (D) and CAMPBELL (D H) *J Am Chem Soc* 66, 310 (1944)
- 5 EISEN (W) and KARISH (F) *J Am Chem Soc* 71 363 (1949)
- 6 SINGER (S J) *J Cell & Comp Physiol* 50 (Suppl 1) 51 (1957)
- 7 PAULING (L) *J Am Chem Soc* 62 2643 (1940)
- 8 VAN DER SCHEER (J) WICKOFF (R W C) and CLARKE (F H) *J Immunol* 40 173 (1941)
- 9 HEIDELBERGER (M) and PEDERSEN (K O) *J Exp Med* 65 393 (1937)
- 10 TALMAGE (D W) *Ann Rev Med* 8 239 (1957)
- 11 PAPFENHEIMER (A M) Jr *The Nature and Significance of the Antibody Response* Columbia Univ Press (1953) N 1
- 12 BOYD (W C) *Fundamentals of Immunology* Interscience Pub N Y (1956)
- 13 CAMPBELL (D H) and LANNI (F) in *Amino Acids & Proteins* ed Greenberg (D H) Ch C Thomas (1951)
- 14 KABAT (E A) and MAYER (M M) *Experimental Immunochimistry* Charles Thomas (1948)
- 15 MARRACK (J R) *Internat Arch Allergy* 2 264 (1951)
- 16 SHERMAN (W B) *J Allergy* 28 62 (1957)
- 17 CAMPBELL (D H) *J Allergy* 19, 151 (1948)
- 18 COOMBS (R R A) HOWARD (A N) and MYNORS (L S) *Brit J Exper Path* 34 5-5 (1953)
- 19 SEHON (A H) RICHTER (M) and ROSE (B) 3rd Internat Congr Allergo Paris (1958)
- 20 SEHON (A H) FYLES (W T) and ROSE (B) *J Allergy* 26 329 (1955)
- 21 SEHON (A H) HARTER (J G) and ROSE (B) *J Exp Med* 103 679 (1956)
- 22 WILLIAMS (C A) Jr and GRABAR (P) *J Immunol* 74 158 (1955)
- 23 SEHON (A H) GYENES (L) GORDON (J) RICHTER (M) and ROSE (B) *J Clin In* 36 456 (1957)
- 24 LOVELESS (M H) and CANN (J R) *Science* 117 105 (1953)
- 25 CANN (J R) and LOVELESS (M H) *J Immunol* 72, 270 (1954)
- 26 BRATTSTEN (I) COLLDALH (H) and LAURELL (A H F) *Acta Allergol* 8 341 (1955)
- 27 HUMPHREY (J H) and PORTER (R R) *Lancet* 1196 Jan 1957
- 28 CANN (J R) and LOVELESS (M H) *J Allergy* 28 379 (1957)
- 29 LOVELESS (M H) and CANN (J R) *J Immunol* 74 329 (1955)
- 30 COOKE (R A) MENZEL (A E O) KESSLER (W R) and MYERS (P A) *J Exp Med* 101 151 (1955)

- 31 SEHON (A. H.) HOLLINGER (H. Z.) HARTER (J. C.) and ROSE (B.) *J Allergy* 28, 229 (1957)
- 32 WALLENIUS (G.) TRAUTMAN (R.) KUNKEL (H. G.) and FRANKLIN (E. C.) *J Biol Chem.* 225, 253 (1957)
- 33 GORDON (J.) ROSE (B.) and SEHON (A. H.) *Fed Proc* April 1958
- 34 TISELIUS (A.) PEDERSEN (K. O.) SVEDBERG (T.) *Nature* 140 848 (1937)
- 35 YPHANTIS (D. A.) and WAUGH (D. F.) *J Phys Chem* 60, 630 (1956)
- 36 LOVELESS (M. H.) *J Immunol* 38, 25 (1940)
- 37 RAFFEL (S.) *Immunity, hypersensitivity, serology* Appleton-Century-Crofts N. Y. (1953)
- 38 SEHON (A. H.) GORDON (J.) and ROSE (B.) *Science* 125, 597 (1957)
- 39 GORDON (J.) ROSE (B.) and SEHON (A. H.) *J Exp Med* (in press)
- 40 GYENES (L.) ROSE (B.) and SEHON (A. H.) *Fed Proc* April (1958)
- 41 FOLLENSBY (E. M.) and LOWELL (F. C.) *J Allergy* 28, 307 (1957)
- 42 TALMAGE (D. W.) *J Cell & Comp Physiol* 50 (Suppl. 1) 229 (1957)
- 43 SEHON (A. H.) GYENES (L.) and ROSE (B.) *Abstr Am Chem Soc* 132nd Meeting (New York Sept. 1957)
- 44 RICHTER (M.) HARTER (J. G.) SEHON (A. H.) and ROSE (B.) *J Immunol* 79 13 (1956)
- 45 RICHTER (M.) SEHON (A. H.) GORDON (J.) GREGOIRE (C.) and ROSE (B.) *J Allergy* (in press)
- 46 KUHN (W. J. J.) *J Immunol* 75 105 (1955) also *J Exp Med* 99 1577 (1954)
- 47 TALIAFERRO (W. H.) *J Cell & Comp Physiol* 50 (Suppl. 1) 1 (1957)
- 48 CAMPBELL (D. H.) STURGEON (P.) and VINOGRAD (V. R.) *Science* 122, 1091 (1955)
- 49 DAVIS (B. D.) MOORE (D. H.) KABAT (E. A.) and HARRIS (A.) *J Immunol* 50, 1 (1945)
- 50 FRANKLIN (E. C.) HOLMAN (H. R.) MULLER EBERHARD (H. J.) and KUNKEL (H. G.) *J Exp Med* 105, 425 (1957)
- 51 PRESSMAN (D.) JAMES (A. W.) YAGI (Y.) HIRAMOTO (R.) WOERNLEY (D.) and MAXWELL (W. T.) *Proc Soc Exp Biol & Med* 96, 773 (1957)
- 52 BOYDEN (S. V.) *J Exp Med* 93 107 (1951)
- 53 ORLAND (E. S.) RUBINSTEIN (L. J.) and MARRACK (J. R.) *Acta Allergol* 6 33 (1953)
- 54 FEINBERG (R. J.) DAVISON (J. D.) and FLICK (J. A.) *J Immunol* 77 279 (1956)
- 55 FEINBERG (R. J.) and FLICK (J. A.) *Proc Soc Exp Biol & Med* 96 71 (1957)
- 56 PRESSMAN (D.) CAMPBELL (D. H.) and PAULING (L.) *J Immunol* 44 101 (1942)
- 57 STAVITSKY (A. B.) and ARQUILLA (E. R.) *J Immunol* 74, 306 (1955)
- 58 SEHON (A. H.) RICHTER (M.) and ROSE (B.) *J Allergy* 27 236 (1956)
- 59 NINOSOFF (A.) and WINKLER (M. H.) *Abstr Am Chem Soc* 132nd Meeting (New York Sept. 1957)
- 60 BECKER (E. L.) MUÑOZ (J.) *Proc Soc Exp Biol & Med* 72 287 (1949)
- 61 WODEHOUSE (R. P.) *Ann Allergy* 13 39 (1955)
- 62 OUDIN (J.) in *Methods in Medical Research* vol 5 Year Book Publishers Inc. Illinois (1952)

SYMPOSIUM III

Acquisitions récentes
sur l'étiologie et le traitement
des affections allergiques

Recent advances in some phases
of clinical allergy

Neue Ergebnisse über die
Aetiologie und die Behandlung
der allergischen Krankheiten

Recientes adelantos en la
etiología y tratamiento de las
enfermedades alérgicas

INTRODUCTION

par

U SERAFINI

(Clinica medica dell'Università di Firenze)

Devant l'ampleur et la diversité des sujets traités par les différents orateurs nous nous bornerons à signaler ici les aspects les plus intéressants des rapports présentés à la lumière de notre expérience personnelle

Parmi les acquisitions les plus récentes concernant l'étiologie des affections allergiques un des problèmes les plus importants est sans aucun doute celui des réactions aux médicaments. Ce sujet qui sera traité par E. A. Brown et par M. Samter s'impose aujourd'hui à l'attention et à la réflexion non seulement des spécialistes de l'allergie mais de tous les médecins praticiens. On est véritablement en droit d'affirmer qu'il s'agit là d'un problème d'ordre général.

C'est un fait que le nombre toujours croissant de médicaments nous a permis d'assister à l'éclosion de nombreuses réactions aux médicaments présentant des aspects cliniques fort différents. À des observations déjà connues d'autres complètement nouvelles se sont ajoutées. Les lésions anatomo-pathologiques survenues dans certains cas ont pu être étudiées, des mesures ont été envisagées concernant la prévention et la thérapie et enfin l'on a examiné à nouveau le mécanisme pathogénique de ces manifestations. En d'autres termes il s'est constitué un nouveau chapitre des Sciences médicales lequel à l'encontre de celui concernant la pathologie spontanée pourrait être nommé celui de la « pathologie provoquée » (pathologie dite iatrogène).

Ces manifestations (cutanées, hématologiques, viscérales et générales) qui sont causées par ces substances dont on attend au contraire des effets favorables sur l'évolution d'une forme pathologique déterminée se présentent de façon inopinée avec des caractères hétérogènes qui les rendent difficilement identifiables. Il est donc parfois difficile de poser un diagnostic, le pronostic comme la prescription d'une thérapeutique adéquate peuvent s'avérer également particulièrement difficiles.

Les réactions aux médicaments apparaissent comme un problème très important si l'on considère leur fréquence. Cette fréquence qui est toujours élevée mais qui varie suivant les médicaments est difficile à évaluer avec exactitude. De nombreux cas échappent en effet aux statuts

tiques soit parce que les manifestations survenues étaient insignifiantes et que le malade ne croit pas utile d'en parler au médecin soit parce que le médecin lui-même étant donné leur caractère de banalité ne juge pas nécessaire de les signaler soit enfin parce que dans le cas d'une issue fatale il apparaît inutile d'attirer l'attention sur l'incident. Il faut ajouter que les données de la littérature ne sont pas toujours exactes car il ne faut pas oublier que l'on attribue parfois à un médicament une action qu'il n'a point déterminée. Il suffira à ce propos de rappeler quelques cas où l'étiologie exacte n'a pas pu être précisée d'après Nasser et Caroli la plupart des ictères qui surviennent à la suite de traitements par la chlorpromazine et qui lui sont généralement attribués seraient au contraire dus à des hépatites virales ou à des ictères par serum homologue les réactions au vaccin antigrippal peuvent être attribuées à une sensibilité aux constituants normaux de l'œuf dans lequel le virus est cultivé (nous rappelons à ce propos que « l'American Foundation for Allergic Disease » a cru bon par la publication d'un avis d'attirer l'attention de tous les médecins sur le danger que le vaccin peut constituer pour des sujets sensibles aux œufs) les réactions produites par des vaccins filtrés sur soie peuvent elles-mêmes être engendrées par la sensibilité particulière de certains individus à la soie (Friedman et coll. Coleman etc.)

Il faut ajouter — et je voudrais attirer l'attention sur ce point — que les phénomènes réactionnels aux médicaments semblent toujours en augmentation. Cette affirmation même si elle n'est pas étayée par des statistiques précises est confirmée cependant par la fréquence toujours plus grande d'observations cliniques et également par le fait que dans le monde la production et la consommation des médicaments ne cessent de croître (di Mattei). Il nous semble également opportun de signaler à ce sujet que l'augmentation très sensible de certaines formes morbides — en particulier celles groupées dans le cadre de « maladies du collagène » — observée au cours de ces dernières années peut certainement être attribuée à l'emploi de certains médicaments. Dans la périarterite noueuse l'importance étiologique que peut revêtir le traitement par le sérum d'iodé les sulfamides est bien connue. Le lupus érythémateux hydralazinique avec cellules de Hargraves signalé en 1953 par Morrow et collaborateurs chez des sujets hypertendus et traités par ce médicament a été par la suite confirmé par différents auteurs et même reproduit expérimentalement.

Un des aspects de cette question que je voudrais évoquer car on en discute encore c'est celui de la classification et de la terminologie des modalités réactionnelles aux médicaments.

Tout en nous rendant compte des grandes difficultés inhérentes à toute tentative de classification et sans espérer pouvoir englober tous les cas cliniques qui peuvent se vérifier en pratique il nous semble cependant opportun pour mieux orienter la discussion de distinguer entre 1°) les symptômes qui rentrent dans le cadre des actions pharmacologiques exercées par les médicaments 2°) les symptômes qui sont le plus souvent révélateurs d'une réactivité particulière de l'organisme. On se doit d'envisager séparément ces deux groupes de symptômes qui exigent aussi des thérapeutiques différentes bien que parfois ils se présentent associés entre eux rendant ainsi fort difficile l'interprétation exacte de la manifestation clinique.

1^o *Symptômes qui rentrent dans le cadre des actions pharmacologiques exercées par les médicaments* : ce genre de symptômes qui apparaissent toujours chez des sujets présentant un terrain individuel particulier peuvent se ramener à mon avis à des mécanismes pathogéniques différents et peuvent se grouper de la façon suivante

a) Des manifestations analogues à celles provenant d'une dose excessive du médicament. Cette symptomatologie qui est la plus fréquemment rencontrée est désignée par différentes dénominations : « variations quantitatives de l'action pharmacologique » « idiosyncrasie pharmacologique » « toxicité à dose non toxique » « relative overdosage ». Les symptômes rentrent dans le cadre des propriétés fondamentales du médicament.

b) Des manifestations de types différents qui relèvent des actions indirectes du médicament (« secondary effects »). Elles mettent en évidence le plus souvent un état de déséquilibre cellulaire. Les antibiotiques par exemple peuvent engendrer des manifestations cliniques dues à une action indirecte exercée par eux sur la synthèse des vitamines ou sur le développement des germes saprophytes qui acquièrent un pouvoir pathogène (« dismicrobisme latent » d'après Chin et di Raimondo candidoses broncho-pulmonaires etc.). L'anémie mégalo-blastique provoquée par les anticonvulsivants signalée notamment par les auteurs anglais et scandinaves pourrait être classée dans ce groupe. On pense en effet que cette affection pourrait découler d'une action compétitive entre certaines molécules des anticonvulsivants (contenant dans leur formule des noyaux tels que la pyrimidine et l'imidazole) et l'acide folique.

Une autre possibilité dont on doit tenir compte dans ce domaine est celle des manifestations toxiques pouvant être engendrées par certains dérivés du médicament dues par rapport au médicament lui-même d'un pouvoir toxique plus accentué. Du point de vue pathogénique di Mattei a classé ces symptômes avec ceux du premier groupe comme des phénomènes liés au « métabolisme trouble » du médicament. Il s'agit là d'un nouveau domaine de recherches susceptible de se développer ultérieurement puisque ces symptômes sont probablement beaucoup plus variés que ceux que nous connaissons actuellement.

2^o *Symptômes qui témoignent le plus souvent d'une réactivité particulière de l'organisme* (variations qualitatives de l'action pharmacologique). Ces réactions qui ne rappellent pas les actions pharmacologiques directes et indirectes du médicament sont caractérisées par l'apparition de manifestations morbides présentant souvent l'aspect des formes allergiques reconnues (réactions immédiates réactions retardées auto-sensibilisation).

Dans la sphère de l'allergie on ne peut pas toutefois englober toutes les manifestations de ce type parce qu'il n'est pas possible de démontrer et parfois même pas de supposer un mécanisme de réaction antigène-anticorps. D'un intérêt tout particulier apparaît donc l'hypothèse de Lunedei selon laquelle l'ensemble des manifestations de ce groupe est désigné par l'expression de « réactivité altérée ». Celles-ci peuvent relever d'une « réactivité altérée » par la présence d'anticorps (allergique) ou une « réactivité altérée » primitive des tissus (non allergique) ou le médicament peut agir soit sur le système neurovégétatif soit directement sur les tissus. À ce sujet il faut se rappeler qu'il a été démontré récemment que beaucoup de médicaments (morphine atropine quinine codéine arsenobenzols

etc) rentrent dans le groupe des substances histamino-libératrices et pourraient donc par ce mécanisme déterminer des manifestations du type allergique chez l'homme dès le premier contact avec le médicament (Paton Schachter) Dans ce cas on doit admettre d'ailleurs, une facilité particulière de l'histamino libération

Il n'est pas possible étant donné la grande complexité et l'ampleur du sujet

camen

si dan

génique le mécanisme allergique apparaît comme suffisamment établi mais que le mécanisme des réactions n'est pas encore éclairci dans les formes produites par des substances chimiques simples Dans l'état actuel de la question on peut dire que dans certains cas assez rares comme l'ont récemment souligné Halpern et collaborateurs la substance chimique simple peut se comporter comme un antigène complet il faut admettre que dans la presque totalité des cas en suivant les données fournies par les recherches désormais classiques de Landsteiner il se forme des complexes haptènes-proteines capables de sensibiliser l'organisme Cette hypothèse a été largement développée spécialement dans le domaine de l'hématologie où il s'est ainsi créé un nouveau domaine de recherches l'immunohématologie

Dans l'étude du mécanisme des réactions médicamenteuses il faut se rappeler que l'un des aspects les plus intéressants est représenté par les rapports existant entre la structure chimique de ces substances et leur pouvoir de sensibilisation Mayer a rapporté que des substances très différentes du point de vue chimique se transforment *in vivo* en composés quinoniques doués d'un pouvoir sensibilisant marque Landsteiner a démontré que les composés chimiques ayant une chaîne latérale en position para meta ou ortho manifestent des propriétés sensibilisatrices différentes Nitti Bovet et Depierre ont observé que dans la série des amines aromatiques la position « para » apparaît comme particulièrement favorable à la sensibilisation

L'organisme peut d'ailleurs se sensibiliser aussi bien à la molécule entière qu'à certaines structures chimiques de la molécule Un sujet donné, sensibilisé par une première substance peut témoigner d'une sensibilité particulière vis à vis de tous les composés ayant une certaine structure chimique commune (sensibilité de groupe)

En définitive on peut affirmer que beaucoup de problèmes concernant les réactions aux médicaments n'ont pas encore été résolus C'est pourquoi les recherches tendant à élucider les mécanismes, probablement multiples et qui se poursuivent actuellement revêtent le plus grand intérêt

Parmi les facteurs étiologiques qui sont à l'origine des affections allergiques en plus des médicaments dont nous avons parlé jusqu'ici il faut signaler les insectes C'est sur cette question que nous écouterons avec le plus grand intérêt le rapport de S. M. Feinberg

Du point de vue général il faut rappeler que dans la pratique médicale on a constaté depuis les époques les plus lointaines que certains individus peuvent présenter des réactions particulières générales et locales à la suite de piqûres ou de morsures d'insectes Ces réactions qui sont vraisemblablement plus fréquentes que ne le rapporte la littérature sont dues dans la

plupart des cas a un mecanisme allergique et plus exactement a une sensibilisation des allergenes contenus dans les secretions ou dans les divers tissus et organes de ces insectes. On ne saurait pas exclure dans certains cas la possibilité que ces réactions du type allergique soient determinees aussi par l'introduction dans l'organisme de substances capables de liberer de l'histamine.

Il faut également souligner qu'au cours de ces dernieres annees on a constaté que les insectes peuvent determiner par inhalation des manifestations nasales et bronchiques allergiques et saisonnieres dont la fréquence pourrait etre relativement grande. En d'autres termes l'allergie aux insectes est en train de prendre comme l'affirme Feinberg une place primordiale parmi les pneumallergenes, analogue a celle assignee aux pollens et aux moisissures. Et voila que s'ouvre aux chercheurs un vaste domaine afin de préciser l'incidence dans les différents pays de cette forme particuliere de sensibilité et de decouvrir grace aux methodes les plus modernes d'investigation l'antigene contenu chez les insectes et les rapports qui peuvent exister entre les antigenes de differentes especes ce qui d'ailleurs a deja été mis en evidence pour certains insectes.

Devant l'interet suscite par les manifestations allergiques determinees par les insectes je voudrais également rappeler ici de tres interessantes observations faites par Marconi dans un etablissement de culture du ver a soie à Ascoli Piceno (Italie) quant a la forte capacité antigeniques des substances contenues dans le ver a soie.

La succession des phases formant le cycle vital du ver a soie (*Bombyx mori* Linneus) est bien connue. Une enquete pratiquee sur 100 ouvriers de l'etablissement en question a Ascoli Piceno dans l'atelier de « papillonnement » a prouve que 46 d'entre eux presentaient des symptomes varies (coryza spasmodique, asthme, dermatoses) imputables aux substances contenues dans les papillons du ver a soie. Chez de nombreux sujets on a pu prouver la positivité des épreuves cutanees et du transfert passif. Il faut remarquer que ces tests ont été effectués avec des substances provenant des trois varietes de ver a soie : or chinois, jaune indigene et blanc chinois. D'une façon generale on a constate une reaction positive a des substances des trois especes, parfois pour une seule des trois. On a pu également observer une cuti reaction positive chez certains sujets qui ne presentaient pas par ailleurs de symptomes cliniques.

A ce propos il sera interessant de rappeler à titre de curiosité historique que les « graves manifestations aux yeux » dont eut a souffrir Marcello Malpighi (1628-1694) alors qu'il se consacrait a son etude anatomique du ver a soie — qui devait lui servir de matiere pour son remarquable ouvrage *De bombice* — sont probablement imputables a une reaction allergique produite par les substances de cet insecte.

Un autre sujet d'ordre etiologique et pathogenique tres etendu et tres complexe est celui de la *psychosomatique et allergie* que traiteront ample-ment H. et D. Müller.

Il nous semble necessaire a titre d'introduction de tracer a grands traits les rapports pouvant exister entre les facteurs neuro psychiques et l'allergie. Les facteurs psychiques peuvent-ils constituer la cause qui declenche la symptomatologie allergique? L'alteration psychique du sujet peut-elle dériver de la manifestation clinique d'ordre allergique? Les

influences psychiques peuvent elles représenter des facteurs généraux de predisposition aux syndromes allergiques?

Si nous envisageons le premier de ces problèmes il faut préciser deux éventualités possibles

La première est que le stimulus neuro psychique est capable d engendrer par lui même la symptomatologie Une semblable possibilité rentre dans la théorie désignée par le terme de « psychosomatique » Il faut rappeler à ce propos que contrairement aux conceptions neuro physiologiques qui accordent aux stimuli émotifs une simple action générale la théorie psychosomatique les considère comme capables de susciter par eux mêmes des répercussions somatiques bien définies Suivant les défenseurs de cette doctrine on pourrait même parvenir à l affirmation que certains syndromes allergiques trouvent leur origine uniquement dans des conflits émotionnels C est ainsi que l asthme pourrait être considéré comme l expression morbide extérieure de la crainte de perdre l amour maternel ou des conflits d ordre familial C est au même mécanisme qu il faudrait imputer les nombreux cas de périarthrites de l épaule rapportés par Ferond de Bruxelles à la suite des bombardements de la dernière guerre mondiale

En ce qui concerne cette théorie il faut avant tout remarquer que les modalités selon lesquelles les stimuli psychiques provoqueraient la réponse pathologique à travers les structures neuro végétatives centrales et périphériques apparaissent comme extrêmement complexes Il faut préciser ici que les recherches neurophysiologiques de ces dernières années nous ont amenés à admettre que la régulation neuro végétative se fait soit à la périphérie (dans les différents tissus) soit dans les différents centres nerveux moelle bulbe - mésencéphale - diencephale et même cortex cérébral Ceci pourrait nous amener à affirmer suivant l expression de Dell, que même « les parties les plus évoluées de l encéphale sont au service des grandes régulations végétatives » Dans ce domaine il faut particulièrement rappeler les recherches qui ont mis en lumière la présence du système autonome dans les structures corticales Ces recherches largement confirmées chez l homme par les observations de Penfield et Jasper de Haada ont permis de préciser le rôle des systèmes subcorticaux de corrélation parmi lesquels le système réticulaire ascendant de Moruzzi et Magoun revêt une importance particulière

Il faut souligner ici que le système nerveux végétatif peut agir sur les tissus non seulement à travers des mécanismes d un caractère général (modifications de l activité endocrine variations de l équilibre électrolytique ou acido basique) mais aussi par action indirecte soit vaso motrice soit trophique (Pour ces derniers il y a également lieu de rappeler les données sur lesquelles se basent les courants idéologiques neuro relationnistes Reilly Speransky)

D après Lunedei et Belloni les stimuli d ordre psychique peuvent revêtir une telle intensité jusqu à déterminer par eux mêmes la réaction pathologique (phénomène pathologique *créé* par l action nerveuse) ou alors être simplement révélateurs d une disposition particulière du tissu lésé (phénomène pathologique *révélé* par l action nerveuse) Si le premier cas est tout à fait exceptionnel le deuxième se rencontre beaucoup plus facilement

Éventuellement le syndrome peut apparaître chez des sujets souffrant déjà d'une affection allergique provoquée d'ailleurs par des facteurs différents. Dans des cas de ce genre un stimulus psychique agissant probablement à travers un mécanisme de réflexe conditionné peut être en mesure de provoquer une crise paroxystique comme elle peut rendre durable une crise en cours (crise d'asthme durable par « psychisme »).

Quant au second problème — à savoir si la symptomatologie psychique du sujet peut être influencée par la maladie — il est nécessaire de préciser que les repercussions neuro-vegetatives et psycho-affectives des reactions peripheriques sont d'ordre organique ou même dans certains cas d'ordre allergique (Werner) et dependent des caracteristiques anatomo-physiologiques de l'organe touche du pouvoir reflectogene de certaines structures et du cours de la maladie.

Les influences psychiques enfin peuvent aussi représenter des facteurs généraux de prédisposition aux syndromes allergiques. Cette possibilité est basée sur les recherches concernant la personnalité de l'individu comme également sur des situations psychiques particulières pouvant favoriser la sensibilisation.

Un problème particulier d'ordre éminemment « pathogénique » est celui qui sera discuté aujourd'hui par S. Bukantz et concernant l'immuno-chimie du sputum des asthmatiques.

Les recherches conduites dans ce sens peuvent revêtir un intérêt particulier si on les considère du point de vue physiopathologique de l'obstruction bronchique diffuse telle qu'elle se vérifie dans l'asthme bronchique durable dans lequel l'élément fondamental est justement représenté par l'hypersécrétion bronchique. Il faut rappeler à ce propos que de nombreux auteurs en se basant sur des observations anatomo-pathologiques de malades décédés au cours d'une crise d'asthme ont porté leur attention non seulement sur l'éosinophilie ou sur les alterations de l'épithélium bronchique mais aussi et surtout sur l'hypertrophie des glandes de la muqueuse et sur la production excessive de sécrétion visqueuse très particulière en leur attribuant une importance prépondérante en tant que cause de la mort. Rackemann a émis l'hypothèse suivant laquelle « la lésion primitive serait représentée par un trouble de l'activité sécrétoire bronchique ».

Une étude approfondie et étendue de la sécrétion bronchique chez les asthmatiques pourrait éclairer certains aspects étiopathogénétiques des formes d'asthme graves et particulièrement de ces formes qui répondent mal aux thérapies habituelles et qui aboutissent dans un laps de temps très court à une issue fatale (souvent en 2 ans) et que nous avons proposée de désigner sous le nom d'asthme « malin ». Une pareille recherche peut en outre offrir un intérêt pratique thérapeutique en indiquant les possibilités thérapeutiques des aérosols d'enzymes aptes à réduire la viscosité particulière des sécrétions bronchiques.

Un des aspects du problème dont nous parlons ici est celui de préciser éventuellement chez les asthmatiques les rapports pouvant exister entre les alterations de la sécrétion bronchique et la sécrétion pancréatique (possibilité prouvée par les observations de Riva et Probst). À ce propos on connaît, bien l'existence d'alterations associées des glandes du pancréas et des bronches et celles des glandes sudoripares et salivaires (Artom di

Sant Agnese) — Ces formes cliniques se rencontrent particulièrement chez les enfants et on les nomme « *Mucoviscidose* » (ou aussi *Fibrose pancreatique avec bronchiectasies d'origine familiale* ou *Dysporia entero broncho pancreaticae*)

En nous référant aux acquisitions les plus recentes dans le domaine de la thérapeutique des affections allergiques nous pouvons observer que nous nous trouvons actuellement dans une phase assez stationnaire dans le sens qu'il n'y a pas eu au cours de ces dernières années de nouvelles orientations dans la recherche et dans la thérapeutique de l'importance de celles de la découverte des antihistaminiques de synthèse (Bovet Halpern) de l'ACTH et de la cortisone (Hench et collaborateurs) et qui ont influencé de façon si décisive la physiopathologie et la thérapie des affections allergiques. Il faut cependant remarquer que la *thérapeutique par les hormones* qui sera l'objet du rapport présenté par P. H. Forsham apparaît encore aujourd'hui du plus haut intérêt théorique et pratique.

En ce qui concerne spécialement la thérapeutique par des hormones il faut préciser que outre les cas bien définis d'une perturbation hormonale elle est également employée dans ces cas cliniques particuliers où il est possible de démontrer une sensibilisation aux hormones (hyposensibilisation spécifique Zondek et Bromberg Biozzi Serafini et Malizia Pasteur Valléry Radot etc.)

Au cours de ces dernières années l'usage des hormones cortico-surrénales s'est tellement répandu qu'il a fini par provoquer une certaine inquiétude et une certaine perplexité. A cet égard il est bon de partager l'orientation prise au cours des récents Congrès et réunions consacrés à cette question et qui recommande de n'employer ces produits que d'une façon limitée et seulement dans des cas où l'indication apparaît précise.

En ce qui concerne l'ACTH sans nous arrêter sur les recherches par ailleurs remarquables que l'on consacre actuellement à son activité biologique chez l'homme ni sur les dérivés à action prolongée je me bornerai à signaler que si l'on a rapporté un nombre toujours croissant de réactions anaphylactiques un phénomène opposé a été mis en évidence que Forsham et Renold ont dénommé « *résistance à l'ACTH* ». Ce phénomène consiste en l'absence d'une réponse clinique et métabolique de l'organisme après l'injection de l'ACTH pratiquée par voie intramusculaire alors que chez les mêmes sujets on obtient une réponse positive lorsque l'ACTH est administré par voie intraveineuse. Nous avons décrit des cas analogues et ce phénomène a été défini par nous comme « *inefficacité de l'ACTH administré par voie intramusculaire* » (Serafini et coll.). Dans un cas nous avons pu constater également l'influence d'un autre élément le siège de l'injection. Nous avons en effet observé que la réponse à l'ACTH était absente si l'injection était pratiquée dans les muscles fessiers alors qu'elle réapparaissait si elle était pratiquée dans le muscle deltoïde (« *résistance d'origine tissulaire locale* »).

En ce qui concerne les stéroïdes de la surrenale il faut signaler que leur emploi est devenu toujours plus répandu après l'introduction en thérapeutique des dérivés synthétiques de la cortisone et de l'hydrocortisone et la possibilité d'administrer certains d'entre eux par voie parentérale. Dans le cas d'une maladie prolongée et d'un emploi continu de ces médi-

caments il se pose pour le médecin traitant le problème important des effets d'un traitement prolongé étant donné la complexité des altérations physio-pathologiques pouvant se vérifier en de semblables circonstances.

Il faut rappeler ici qu'au cours d'une thérapie conduite avec des doses relativement importantes de ces produits et pour une période de temps assez longue il est possible d'observer parfois ces manifestations bien connues que l'on désigne sous le nom de « hypercorticisme » (Slocumb et coll.) et d'autre part des phénomènes reliés à une insuffisance partielle ou totale de la cortico-surrénale. À ce propos il est important de signaler que l'insuffisance cortico-surrénale peut donner lieu assez souvent à des accidents d'une certaine gravité pouvant avoir parfois une issue fatale et qui sont dus à une atrophie des surrénales. À côté de ces cas d'une gravité exceptionnelle ■ au cours desquels l'insuffisance cortico-surrénale se manifeste de façon dramatique il en est d'autres beaucoup plus nombreux où les manifestations de l'insuffisance cortico-surrénale présentent des caractères d'une gravité atténuée au point de pouvoir passer inaperçues et nécessitant pour les mettre en évidence un examen approfondi de la fonction cortico surrénale.

Je voudrais enfin signaler ces manifestations cliniques qui ont été dénommées par Slocumb « panmesenchymal reactions » (type Lupus Français) ou « Panangitis » (type polyartérite noueuse Kemper et collaborateurs) peuvent apparaître au cours du traitement par la cortisone ou ses dérivés administrés à des doses excessives ou lors de la réduction des doses ou encore dans le cas d'une interruption brusque du traitement. Il est à remarquer que (comme l'ont affirmé Kemper ■ collaborateurs) ces manifestations apparaissent presque exclusivement chez des malades atteints de polyarthrite chronique évolutive.

Qu'il me soit permis mes chers et illustres Collègues en terminant ce rapport de préciser à nouveau que dans cet expo ■ je me suis borné à indiquer d'un point de vue tout à fait général les différents sujets mis en discussion sans entrer dans les détails puisque chacun d'eux sera traité avec compétence et savoir par un spécialiste de la question.

C'est au nom de tous les participants que je leur adresse l'expression de notre reconnaissance d'avoir bien voulu apporter à l'examen des sujets mis en discussion d'une indéniable importance et d'une brûlante actualité la précieuse contribution de leur savoir et de leur enthousiasme.

RÉSUMÉ

Dans ce rapport l'auteur souligne les points les plus importants traités par les différents orateurs.

Dans le domaine des affections allergiques l'auteur examine 1° les réactions aux médicaments en mettant en relief l'augmentation de leur gravité et de leur fréquence et en faisant mention d'une classification et de leur mécanisme pathogénique 2° les insectes en tant que facteurs importants dans les manifestations allergiques respiratoires par inhalation 3° la

psychosomatique en traçant à grands traits les rapports pouvant exister entre les facteurs neuropsychiques et l'allergie

L'auteur traite ensuite brièvement le problème particulier — d'un intérêt éminemment pathogénique — de l'immuno-chimie de l'expectoration chez les asthmatiques en soulignant l'intérêt que peuvent revêtir de telles recherches sous l'angle physiopathologique de l'obstruction diffuse des bronches observée dans l'asthme bronchique

En se référant aux acquisitions les plus récentes dans la thérapeutique des affections allergiques et après avoir noté que l'on se trouve actuellement dans une phase stationnaire du progrès dans ce domaine l'auteur souligne l'importance acquise aujourd'hui par la thérapie par les hormones. À propos il évoque la possibilité d'une thérapie efficace par la désensibilisation spécifique dans certains cas d'hypersensibilité aux hormones sexuelles femelles. L'auteur attire l'attention sur certains aspects physiopathologiques se rattachant à l'emploi de l'ACTH de la cortisone et de ses dérivés en montrant leur intérêt du point de vue clinique et thérapeutique

SUMMARY

In this report the author points out the most important features of the subjects with which the various speakers have dealt. In the field of allergic

2° The part played by insects as important inhaled factors of allergic disturbances

3° The importance of the psychosomatic factors and the relationship between neuro-psychic phenomena and allergy

The author then briefly deals with the particular notion of the immuno-chemistry of sputum which bears a high pathogenetic interest in relation with the physio-pathology of the diffuse bronchial obstruction in asthma

Referring to the latest therapeutical advances for the allergic diseases and after having remarked that at the time being progress in this matter is at a standstill the author lays stress on the importance that hormonal therapy has gained today. In regard to this after having mentioned the action on hormonal disturbances and the possibility of an effective specific desensitization therapy in certain cases of hypersensitivity to female sexual hormones the author draws the attention on certain physiopathological aspects connected with the use of ACTH and of cortisone and its derivatives thus giving evidence as to their interest from the clinical and therapeutical point of view

ZUSAMMENFASSUNG

In diesem Bericht werden die wichtigsten die von verschiedenen Rednern behandelte Materie betreffenden Aspekte hervorgebracht

Der Autor untersucht auf dem Gebiet allergischer Affektionen: 1. Die Reaktionen gegenüber Medikamenten indem er die beständige Zunahme der Erkrankungsgravidität und die wachsende Frequenz hervorhebt und

eine Klassifikation und ihren pathogenetischen Mechanismus erwähnt 2 Die Insekten als bedeutende Faktoren für durch Inhalation zustande kommende allergische Respirationmanifestationen 3 Die Psychosomatik indem er in grossen Zügen die möglicherweise existierenden Zusammenhänge zwischen neuropsychischen Faktoren und der Allergie aufzeichnet

Anschliessend behandelt der Autor kurz das besondere Problem der Immonochemie der Expektoration bei Asthmatikern — was von immenser pathogenetischer Bedeutung ist — indem er das Interesse betont welches solche Untersuchungen unter dem Aspekt des Problems des physiopathologischen Mechanismus einer diffusen beim Bronchialasthma vorkommenden Bronchialobstruktion erlangen können

Indem er die neuesten Erkenntnisse der Therapie allergischer Affektionen berücksichtigt und nachdem er feststellte dass wir uns heute in einer stationären Fortschrittsphase auf diesem Gebiete befinden betont der Autor

Behandlung bei gewissen Fällen einer Ueberempfindlichkeit gegen weibliche Sexuellhormone besprochen hat richtet der Autor seine Aufmerksamkeit auf gewisse physiopathologische Aspekte die sich aus der Anwendung von Cortison ACTH und deren Derivate ergeben indem er ihr Interesse vom Standpunkt der Klinik und Therapie aus aufzeigt

RESUMEN

El autor ■■ refiere a los aspectos mas importantes referentes a los distintos temas tratado en el symposium

En el terreno de las afecciones alergicas examina 1 las reacciones provocadas por medicamentos de frecuencia creciente y cuya clasificación y mecanismo patológico discute 2 las reacciones causadas por insectos y 3 los trastornos psicomaticos

El autor trata luego brevemente el problema de interes especialmente patogénico de la immunoquímica de la expectoración del asmático haciendo notar el interes de estas investigaciones desde el punto de vista del mecanismo fisiopatológico de la obstrucción de los bronquios

Refinendose a los progreso recientes en la terapeutica y senalando que actualmente se atraviesa un periodo estacionario a ese respecto el autor recalca la importancia adquirida por los tratamientos con hormonas Discute la acción sobre los trastornos hormonales la posibilidad de una terapeutica eficaz en algunos casos de hipersensibilidad a hormonas sexuales femeninas y llama la atención sobre ciertos aspectos fisiopatológicos del empleo del ACTH cortisona y de sus derivados cuyo interés clinico y terapeutico indica

BIBLIOGRAPHIE

- ARTON DI SANT AGNESE (P A) *Bronchial obstruction with lobar atelectasis and emphysema in cystic fibrosis of pancreas* — *Pediatrics* 12 178 1953
 BELLONI (G B) *Fattori psichici di incremento delle allergopatie* — III Congresso Europeo Allergol 2 ed Ed Pensiero Scientifico Roma 1956 ■ 136

- BIOZZI (G) *Allergia all estradiolo* — Boll Soc Ital Biol Sper 23 788 1947
- BOVET (D) et STAUB (A M) *Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique* — Compt rend. Soc Biol 124 547 1937
- BURANTZ (S C) et BERNIS (A W) *Studies with sputum Initial observations on the chemical nature and blood group substance content of asthmatic sputum* J Allergy 29 29 1958
- CHINI (V) et DI RAIMONDO in *Scuri L.A Effetti collaterali degli antibiotici secondari a dismicrobismo intestinale* — ESI Napoli 1952
- COLEMAN (M) *Silk Antigen as a contaminant in Biological Agents* J Allergy 28 944 1957
- DELL (P) *Correlations entre le système végétatif et système de la vie de relation mésencéphale, diencephale et cortex cérébral* — J Physiol 44 471 1952
- DI MATTEI (P) *Idiosincrasie e intolleranze medicamentose* III Congr Soc. Ital Med Int Venezia 1952 Ed L. Pozzi Roma
- DI MATTEI (P) *I fattori farmacoterapeutici nell'incremento delle manifestazioni allergiche* — III Congr Europeo Allergol 2^a vol Ed Pensiero Scientifico Roma 1956 p 156
- FEINBERG (A R) FEINBERG (S M) et BENAÏM PINTO (C) *Asthma and rhinitis from insect allergens* — J Allergy 27 437 1956
- FÉROND (M) *Périarthrite de l'épaule d'origine psychique* — Reumatismo 9 318 1957
- FORSHAM (P H) RENOLD (A E) *The nature of ACTH Resistance* — J Clin Endocrinol 11 757 1956
- FREERICH (C T) *The L E cell phenomenon in rheumatoid arthritis* Thesis Graduate School University of Minnesota 1954
- FRIEDMAN (H J) BOWMAN (K) FRIED (R) et WEITZ (M) *Severe Allergic reaction caused by silk as a contaminant in typhoid paratyphoid vaccine* — J Allergy 28 489 1957
- HALPERN (B N) *Les antihistaminiques de synthèse Essais de chimiothérapie des états allergiques* — Arch Internat de pharmacodyn et de thérap 68 339 1942
- HALPERN (B N) HOLTZER (A) LIACOPOULOS (P) et MEYER (J) *Allergy to Pyrazolone Derivatives (Aminopyrine) with evidence of a reaginic type antibody* — J Allergy 29 1 1958
- HENCH (P S) KENDALL (E C) SLOCUMB (C H) et POLLEY (H F) *The effect of a Hormone of the adrenal cortex (17 hydroxy 11 dehydro corticosterone compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone in rheumatoid arthritis Preliminary Report* — Proc Staff Meet Mayo Clinic 24 18 1949
- KAADA (B D) *Somato motor autonomic and electro cortico graphic responses to electrical stimulation of rhinencephalic and other structures* Acta Physiol Scandinav 24 285 1951 suppl 83
- KEMPER (J W) BAGGENSTOSS (A H) et SLOCUMB (C H) *The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis* Ann Int Med 46 831 1957
- LANDSTEINER (K) *The Specificity of serological Reactions* Springfield Ill Charles Thomas 1936
- LUNEDI (A) *Aspetti del problema della localizzazione dei morbi* LV Congr Soc. Ital Med Int Ed L. Pozzi Roma 1954
- LUNEDI (A) *Impostazione introduttiva del problema allergia e sistema neurovegetativo* — III Congr Europeo di Allergol Ed Pensiero Scientifico Roma 1956
- MARCONI (F) SANSONI (L) et COLI (S) *Studio clinico su una particolare allergia prodotta dalle farfalle del baco da seta* — Athena 17 84 1951
- MAYER (R L) *Experimental sensitization with food dues and non sensitization in paraphenyldiamine* — J Allergy 20 159 1949
- MILLER (H) et BARUCH (D W) *The practice of psychosomatic medicine* — McGraw Hill Book Co Inc New York 1956

- MORROW (J. D.) SCHROEDER (H. A.) et PERRY (H. V.) *Studies on control of hypertension by hypoxia: toxic reactions and side effects* — *Circulation* 8 829 1953
- MORLZZI (G.) et MAGOLY (H. W.) *Brain system reticular formation and activation of the EEG and the* — *Neurophysi* 1 455 1949
- Les phénomènes allergiques provoqués par certaines amines aromatiques *Rev. d'Immunol.* 3 376 1937
- PASTEL VALLERY RADOT *L'allergie hormonale existe-t-elle?* — *Semaine des Hôpitaux de Paris* 5 267 1958
- PATON (W. B. V.) *The mechanism of histamine release* — *Histamine* London J. A. Churchill Ltd 1956
- PENTFIELD (W.) et JASTER (H.) *Epilepsy and functional anatomy of the human brain* Little Brown & Company Boston 1954
- RACHENMAN (F. V.) *Deaths from asthma* — *J. Allergy* 15 249 1944
- REILLY (J.) COMPAGNON (A.) LAPORTE (A.) et DU BUIT (H.) *Le rôle du système nerveux en pathologie rénale* Masson et C^{ie} 6d. Paris 1942
- RINA (G.) et PROBST (R.) *Der tod an asthma bronchiale* *Schweiz. Med. Wchnschr.* 80 1225 1950
- SCHACHTER (M.) *Histamine release and the angio-oedema type of reactions* In *Histamine* London J. & A. Churchill Ltd 1956
- SERAFINI (U.) *Idiosincrasie e intolleranze medicamentose (aspetti clinici)* III Congr. Soc. Ital. Med. Int. Ed. L. Pozzi Roma 1952
- SERAFINI (U.) BORGHI (A.) et PIERI (A.) *Sul fenomeno dell'inefficienza della A.C.T.H. somministrato per via intramuscolare* — *Riv. Cist. Clin. Med.* 56 331 1957
- SERAFINI (U.) et DI NARDO (U.) *Aspetti medico-chirurgici dell'allergia in Italia* Rapporto III^o Congresso Internazionale d'Allergologia Paris 19-26 octobre 1958
- SERAFINI (U.) et MALIZIA *Fenomeni allergici conseguenti alla somministrazione parenterale degli ormoni sessuali femminili* *Folia Allergol.* 1 306 1954
- SERAFINI (U.) et PIERI (A.) *Le problème de la résistance à l'A.C.T.H.* *Presse Méd.* 65 2220 1957
- SLOCUM (C. H.) WARD (L. E.) et POLLEY (H. F.) *Diagnostic treatment and prevention of hypercorticism in Patients with Rheumatoid Arthritis* — *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic* 32 227 1957
- SPEKANSKIJ (A. D.) *Fondamenti per una teoria della medicina* — Edizioni Einaudi 1956
- System — III Congrès Européen de mai 1956
- ne allergy allergic sensitivity to endogenous hormones — *J. Allergy* 16 1 1947

THERAPEUTICS OF ALLERGIC DISEASES WITH HORMONES (*)

by

PETER H FORSHAM M D
and VINCENT C DI RAIMONDO M D

(Metabolic Unit for Research in Arthritis and Allied Diseases and the Department of Medicine University of California School of Medicine San Francisco California)

INTRODUCTION

Signs and symptoms of allergy or hypersensitivity may be controlled in part, by the administration of adrenal hormones (1) Other internal secretions have no direct influence on this process Hormones from the adrenal medulla and cortex both affect the allergic response but do so in an entirely different manner Epinephrine reverses the secondary effects on smooth muscle produced by histamine and related substances in the

delay

HORMONAL EFFECTS ON SPECIFIC PHASES OF THE ALLERGIC REACTION

The production penetration or release of extrinsic antigens are not affected by epinephrine or corticoids In the production of auto antibodies however corticoids may play a role in that large quantities may decrease their production to some extent Two hormones not of adrenal origin may affect the penetration of antigen into the circulatory system under certain circumstances In the hypothyroid state the presence of a boggy mucous

(*) Acknowledgement The authors are indebted to Professor Toshio Torii for much valuable advice in the preparation of this manuscript

membrane in the upper respiratory passages will foster microbial infection and upon the administration of *thyroid hormone* or *triiodothyronine* striking improvement in secondary bacterial allergies may sometimes be observed. In children and postmenopausal women the lack of estrogen may occasionally induce atrophy of the mucous membranes of the upper respiratory tract again leading to bacterial infection and more easy penetration of air borne antigens. This may be successfully treated by the administration of *estrogen*.

In the *production of antibodies* epinephrine is totally unconcerned. Corticoids on the other hand may affect antibody production profoundly in virtue of the fact that they lead to lysis of lymphocytic elements including plasma cells generally implicated in the production of antibodies (2). Lympholysis occurs to a limited extent only at the replacement level (30 ± 10 mg hydrocortisone daily) but may be extreme at doses 5 to 10 times greater. Circulating antibodies increase at first but soon begin to fall as the source is gradually wiped out. Thyroid hormones counteract the lympholytic effect of corticoids considerably by actually enhancing the build up of lymphoid tissue at the expense of muscle protein (3).

The union of antigen and antibody is in no way influenced by hormonal action.

The response of the target cell to the antigen antibody complex is variably modified. The cell necrosis is somewhat delayed by large doses of corticoid but this effect is variable and cannot be relied upon. The formation of *histamine* is markedly decreased by corticoids (4, 5) and there is a marked reduction in the release of this compound into the circulation. Constriction of smooth muscle induced by histamine is actively counteracted by a direct smooth muscle relaxing effect of epinephrine in organs such as the respiratory system, the gut and the bladder. Unlike the corticoids epinephrine in no way influences production of histamine and in contrast to antihistaminics it does not block its access to target cells. The *Cytological response* around the target cells is blocked by corticoids (3). Both epinephrine and corticoids reduce the increased permeability of the vessel wall induced by histamine and related substances. The corticoids will reduce the exudation of lymphocytes, macrophages and eosinophils into the target cell sites. This is done in part by reducing permeability of the blood vessels and in part by inducing a natural lysis of the eosinophilic and lymphocytic element while stimulating the production of neutrophils. This overall reduction in exudation is of considerable importance in the anaphylactic reaction where both types of hormone act beneficially. The general systemic reaction following an allergic upheaval are thus reduced both by epinephrine through its specific actions on smooth muscle and by corticoids in reducing any febrile response and feeling of malaise.

It is apparent from this outline that the most effective therapeutic use of adrenal hormones would include both medullary and cortical derivatives. It has been well brought out by the experience of many workers that in the treatment of acute bronchial asthma for instance vital capacity may be increased significantly within minutes by epinephrine whereas hydrocortisone derivatives require much longer periods. Yet by affecting earlier phenomena in the allergic response corticoids act synergistically with epinephrine and for a much longer period of time.

PRACTICAL ANTI ALLERGIC THERAPY

The use of corticotropin

Pure corticotropin or ACTH is a polypeptide. Alpha corticotropin from sheep pituitaries which in nature and arrangement is much the same as that of other species contains 39 amino acids. Commercial preparations are derived from pig, sheep, beef and whale pituitaries. Most preparations are repository forms intended for subcutaneous or intramuscular administration and labeled as subcutaneous units while lyophilized corticotropins or those in aqueous solution are assayed in terms of intravenous units. One intravenous degree of purity corresponds to 100 \pm 20 units per milligram of dry powder as compared with a potency of 100 \pm 20 units per milligram of pure corticotropin which is not commercially available.

Corticotropin stimulates the adrenal cortices to enhanced production and secretion of hydrocortisone together with approximately one quarter the amount of corticosterone, an equivalent amount of 17 ketosteroids or its precursors, estrogens and progesterone derivatives. Aldosterone secretion is also increased at least temporarily but falls off significantly with continued corticotropin stimulation. Systematic investigation of the responsiveness of the adrenal to corticotropin in varying doses has been carried out by the investigators using a constant intravenous infusion over 8 hour periods in normal subjects. The hourly urinary excretion of total 17 hydroxy corticoids was followed and revealed the following fundamental aspects: a) Less than 1/2 International unit of corticotropin given for 8 hours leads to a submaximal response. b) More than 1/2 International unit per 8 hours intravenously leads to a maximal steroidogenic response for as long as the infusion lasts and thereafter there is a rapid cessation of secretory activity. As the dosage is increased the secretory activity after discontinuing the infusion becomes more prolonged. Thus the initial secretory activity of the adrenal cortices are maximal with only little ACTH and the total secretory activity of the adrenal in turn is proportional to the duration of stimulation by pituitary corticotropin which depends not only on the period of stimulation but also on the amount of ACTH the adrenal is exposed to for a given period of time. The urinary 17 hydroxycorticoid excretion pattern following maximal corticotropin stimulation may be reproduced by intravenous infusion of hydrocortisone of 10 mg per hour. In a normal 70 kg subject this means that approximately 240 mg of hydrocortisone per day represents the maximum secretion of the adrenal cortices. With therapeutic requirements greater than 250 mg of hydrocortisone per day corticoids must be employed.

In practice long acting corticotropin preparations rather than intravenous administrations are used. Of these a 16 p 100 gelatin diluent with 0.5 p 100 phenol is most widely employed. Such gel preparations afford a maximal steroidogenic response for varying periods of time depending upon dosage. For a twofold increase in the amount of corticotropin a prolongation of increased steroidogenesis of about 1 hour is

produced. This calls for giving two injections a day of corticotropin gel whenever large doses are required. For example, 160 subcutaneous units given intramuscularly once a day will cause the same steroidogenic response as 20 subcutaneous units intramuscularly every 12 hours. There are longer acting preparations used with benefit such as zinc corticotropin and oxycellulose preparations which are useful for prolonged activity with medium sized doses. The search for the ideal preparation undergoing minimal destruction in the tissues but producing a sustained slow release of small amounts of corticotropin is continuing.

The relative impurity of commercial corticotropin preparation although greatly improved over early ones still leads to an occasional anaphylactic shock only in allergic patients who are suffering from a reduction in adrenal cortical activity. This may be found in pituitary insufficiency or in Addison's disease. In subjects who have been suppressed by the administration of corticoids for a long period of time and who are then suddenly taken off these corticoids and put on corticotropin exclusively, anaphylactic reactions may rarely be seen. In patients with functioning adrenals this is hardly ever observed because corticoids liberated by the action of corticotropin prevent most of the manifestations of hypersensitivity.

The clinical effectiveness of corticotropin used in a given patient should be assessed almost exclusively by the therapeutic response. There are no base line studies of adrenal cortical function that need be recorded. If there is some doubt about the efficacy of the material during therapy one might then either (a) Collect a 24 hour urine over 5 ml of glacial acetic acid and estimate total 17 hydroxycorticoids or 17 ketogenic steroids. These should be at least one and one half times the accepted normal range or one should be able to demonstrate a 3 to 5 fold rise in plasma free 17 hydroxycorticoids after the injection of the corticotropin. (b) To rely on changes in the eosinophil count prior to and after injection of corticotropin in allergic states is not too reliable since a marked degree of allergy will so increase the production of eosinophils that even fully activated adrenal cortices cannot at times produce enough hydrocortisone to decrease the number of circulating eosinophils.

The use of hydrocortisone and related anti allergic corticoids (67)

the nucleus notably fluorine hydroxyl and methyl groups. The first major breakthrough was the production of prednisolone or 1 dehydro hydrocortisone by introducing one double bond in the molecule. A 3-4 fold increase in anti allergic activity was obtained without any change in sodium retaining capacity and this meant that sodium retention and edema were largely minimized as undesirable side effects. The next improvement consisted of the introduction of a methyl group in the molecule to form methyl prednisolone with a 4 fold anti allergic potency compared to hydrocortisone and absolutely no sodium retaining potential whatever. Approaching this steroid in potency and also with no sodium retaining capacity 16

hydroxy 9 alpha fluoroprednisolone has been evolved which appears to be particularly beneficial against psoriasis in systemic usage To date 2 methyl 9 alpha fluorohydrocortisone has proved to be the corticoid with the highest organic activity being approximately twenty five times as potent in anti allergic or anti inflammatory effects as hydrocortisone However as with many of the potent preparations sodium retention has been increased to three times that of aldosterone which makes it systemically unsuitable

To date the anti inflammatory activity of corticoids have been proportional to their effectiveness as pituitary corticotropin suppressants Based on this method the authors have compared a number of corticoids shown in Table I

TABLE I
Anti allergic corticoids

| DRUG | RELATIVE POTENCY | |
|---------------------------------------|------------------|-----------------|
| | Anti all ergic | Sodium Reten ng |
| Hydrocortisone | 1 | 1 |
| Cortisone | 0.8 | 1 |
| Prednisone | 2.5 | 0.8 |
| Prednisolone | 3.0 | 0.8 |
| 16 Hydroxy 9 Alpha Fluoroprednisolone | 3.5 | 0 |
| 6 Methyl Prednisolone | 4.0 | 0 |
| 9 Alpha Fluorohydrocortisone | 12 | > 100 |

The extra adrenal metabolism of corticoids will modify their anti allergic effectiveness Normally the hydrocortisone derivatives are reduced to tetrahydro hydrocortisone conjugated with glucuronic acid and rapidly eliminated in the urine Twenty four hour urinary excretions contain

potency That this does not account for all the enhancement is clearly shown by the fact that the same corticoids have an increased anti allergic effectiveness topically and here there is no question of hepatic inactivation involved Since corticoids have a rather wide distribution sometimes actually over and above the extracellular fluid volume it is not surprising that dosage requirements in general follow surface area and weight Thus children do require lower doses than adults Apart from the intrinsic pharmacological potency varying resistance to inactivation and body weight the state of the patient's glandular balance may also play a role in overall anti allergic potency

In the hyperthyroid state it has been found that the reduction of hydrocortisone and its derivatives is markedly enhanced thereby the levels of circulating free 17 hydroxycorticoids are constantly decreased and this calls forth a secondary activation of the adrenal cortex through pituitary

ACTH secretion As a result daily outputs of 17 hydroxycorticoids may be double that seen in the normal state. The converse is true of hypothyroidism. Thus when administering corticoids to hyperthyroids these biological facts must be kept in mind and up to twice the usual dose must be given in order to achieve the necessary therapeutic levels of free and active 17 hydroxycorticoids in the body fluids. In the hypothyroid state one should use less than the usual dosage of corticoids.

SINGLE DOSE ADDITION OF CORTICOIDS WITHOUT SUPPRESSION OF INTRIN ADRENAL CORTICAL ACTIVITY

In rare instances of mild allergic asthma, eczema, allergic rhinitis etc the symptomatology might be worse during the early morning hours. More often the reverse is true unfortunately. However when present at those times one may give a single dose of corticoid equivalent to and not exceeding 30 mg of hydrocortisone by mouth at 8 a.m. and preferably with breakfast. In that event this material with a half life of 2 hours will have disappeared for the most part from the circulation by midnight. It has been found that the adrenal cortices work intrinsically much like the charging of a storage battery whereby 70 p 100 of corticoid is excreted from midnight to 9 a.m. and 30 p 100 from 9 a.m. to 12 midnight under basal conditions. Blood levels vary by a factor of 2 being highest in the early morning hours around 9 a.m. and lowest around midnight. Urinary excretion of 17 hydroxycorticoids follows the same pattern. It is because of this concentrated secretory activity from midnight to 9 a.m. that one is able to add corticoids to the system around 9 a.m. without seriously impairing the overall secretory activity of the adrenal cortices. If such a one dose substitution therapy fails to lead to clinical results one must then go to the next step.

MAINTENANCE THERAPY WITH SUPPRESSION OF ENDOGENOUS CORTICOID PRODUCTION

In this case corticoids are administered around the clock or given as one or two daily injections of long acting repository corticotropin preparations. Within a few hours following administration of corticoids changes in the basophils of the pituitary may be demonstrated. These cells secrete corticotropin production of which will henceforth be inhibited and lead to adrenal atrophy. Endogenous production of 17 hydroxycorticoids is completely abolished. A reduction in the dosage of corticoids given will be accompanied of necessity by a fall in blood levels and a moderate exacerbation of the basic disease. Beneficial effects from this type of therapy may be found either in the abolishment of the diurnal variation in adrenal cortical activity or by giving more than the normal daily corticoid secretion which in a 70 kg man amounts to 30 mg \pm 5 of hydrocortisone.

DETAILS IN MANAGEMENT

A minimal dose should be aimed at for maintenance therapy (Table II) and nothing is gained by starting with large doses and then rapidly reducing down to smaller levels. It is best to start with the equivalent of 30 mg of hydrocortisone or 10 mg of prednisolone in divided doses every 6 hours by mouth and to increase by 10 mg hydrocortisone or 2.5 mg of predni-

TABLE II

Practical dose ranges in maintenance therapy

| | |
|-----------------------------|---|
| Hydrocortisone | 7.5 mg to 15 mg q 6 h p o |
| Prednisolone | 2.5 mg to 5 mg q 6 h p o |
| Triamcinolone | 2.0 mg to 4 mg q 6 h p o |
| Methyl prednisolone | 2.0 mg to 4 mg q 6 h p o |
| Corticotropin intravenously | 20 to 30 I V units in 1 000 ml 5 p 100 D/W I V over 12 hours |
| Corticotropin Gel | 10 to 60 units daily I M in single or two doses |
| Zinc Corticotropin | 20 to 80 units once daily I M |

solone every third day adding this increase in dosage at the time of the worst clinical manifestations. A control of symptoms of the disease under treatment of 50 to 70 p 100 should be the aim. If this is achieved it may be kept up over reasonably long periods of continued therapy without producing significant side effects. This policy of working from the bottom up rather than from the top down does not hold when one is

in desperate conditions so as to minimize antibody production. Doses up to 500 mg equivalent of hydrocortisone may be required and have proved life saving in diseases such as pemphigus, allergic arteritis or acute anaphylaxis. Widespread destruction of plasma cells and lymphocyte occurs while antibody titers are significantly reduced. However the side effects will include a marked inhibition of fibroplasia with poor wound healing.

EMERGENCY THERAPY IN ACUTE ALLERGY

If one were dealing with a status asthmaticus one would of course first begin the administration of epinephrine (3) and aminophyllin in order to dilate the bronchioles and in a few selected circumstances one might want to give antihistaminics so as to block the access of histamine to the target organs. At the same time however one would inject 100 to 200 mg of a water soluble hydrocortisone or prednisolone preparations intravenously or intramuscularly. There are two available now the hemisuccinates or the phosphates. Whereas the hemisuccinates are distributed as powders the phosphates are aqueous andred or 50 mg are given 8 hours the next thereafter twice a day followed by gradual reduction to a maintenance dose if such be required. When shock is present and proves unresponsive to the pressor agents used addition of corticoids will often reestablish blood pressure.

SYSTEMIC ANTI ALLERGIC TOPICAL THERAPY

at this time unless one wants to use ointments of the various compounds. On the skin 9 alpha fluorohydrocortisone ointments are very effective and so are prednisolone ointments and those made up of some of the newer drugs. By and large results will vary with the type of lesion as it allows for penetration of the active corticoid into the affected site. Most of the corticoids used will be absorbed into the circulation and if wide areas are covered there will be enough absorption to lead to adrenal cortical suppression through pituitary inhibition.

Undesirable side effects in corticoid and corticotropin therapy

As hormones corticoids or corticotropin producing them and other steroids have a multiplicity of action of which the anti allergic effects are only a part. The new synthetic derivatives such as methylprednisolone and triamcinolone no longer lead to retention of sodium water and the loss of large amounts of potassium. In fact a normal sodium intake is required so as to prevent salt loss and syncope. Any tendency to edema and weight gain may be prevented by a low sodium diet and potassium could be supplemented in amounts of 1 gram enteric coated potassium tablets three times a day or liquid potassium preparations 15 to 30 mEq t.i.d. with meals. Although there may be only minimal or no sodium retention a certain amount of potassium will be continuously lost because of the breakdown of tissue. Redistribution of fat and development of a moon face are early changes that can be minimized by diuretics and administration of thyroid hormone especially triiodothyronine 50 to 100 micrograms daily. Hypochloremia hypokalemic alkalosis is now a rare complication and with it weakness ascending paralysis poor quality heart sounds etc are rarely seen.

On the other hand most of the other side effects still persist even

by themselves. Osteoporosis is a manifestation of a negative nitrogen balance effecting the organic bone matrix. It is particularly bad in patients close to and after menopause and can only be partly minimized by anabolic agents and in this case particularly androgens. Striae of the skin are a direct result of decrease in elastic tissue. In growing children on continued corticoid therapy for asthma a nearly complete arrest of skeletal growth and maturation has been noted. When corticoids are discontinued there is a compensatory growth spurt. Thus treating for 8 months to a year with two month periods of corticoid therapy one may approach normal development of height. Glycosuria is common but often not associated with increased fasting blood sugar levels and thus a renal tubular phenomena. Should there be an increase in blood sugar however it is well to search for a family history of diabetes since most of the patients who develop

TABLE III

Clinically useful anabolic agents

| PREPARATION | DOSE |
|---|------------------------------|
| A. ANDROGENS | |
| Testosterone propionate | 15-25 mg I/M every 2 days |
| Methyl testosterone (Metrandren) | 20-40 mg subling every day |
| 9 fluoro 11-17 hydroxy methyl testosterone (Halotestin) | 6-12 mg p.o. every day |
| Testosterone cyclopentyl propionate (Depo-testosterone) | 100-200 mg I/M every 3 weeks |
| Testosterone enanthate (Delatestryl) | 100-200 mg I/M every 3 weeks |
| B. ESTROGENS | |
| Diethylstilbesterol | 5-2 mg p.o. every day |
| Ethinyl estradiol | 5-20 mg p.m. every day |
| Water soluble estrogenic preparations (Premarin) | 1-25-30 mg p.m. every day |
| Estradiol valerate (Delestrogen) | 10-40 mg I/M every 3 weeks |
| C. COMBINATIONS | |
| Tylosterone (R) each tablet contains stilbesterol 25 mg and methyltestosterone 5 mg | 2-4 tab p.o. every day |
| Premarin (R) with Methyltestosterone each tablet contains Premarin 1-25 mg and methyltestosterone 10 mg | 1-4 tab p.o. every day |
| Fernandrin (R) each tablet contains ethinyl estradiol 0.02 mg and methyltestosterone 5 mg | 2-4 tab p.o. every day |
| Deladumone (R) each ml contains testosterone enanthate 90 mg and estradiol valerate 4 mg | 1-2 ml I/M every 3 weeks |

frank diabetes on corticoids have such a history. The use of insulin controls the condition. Sulfonyl ureas must be worked on more before one can evaluate their place in this type of therapy. *Bleeding tendencies* with easy bruisability are seen more common with prednisone and its derivatives than with hydrocortisone type compounds. This must again be due to the leakage of smaller vessels produced by partial destruction of muscular elastic tissues and possibly enhanced by circulating heparin like substances. A tendency for the development of *thrombophlebitis* and with it coronary occlusions and pulmonary emboli must be anticipated whenever corticoid dosage has been reduced or the drugs have actually been stopped. This calls for a very slow reduction in the presence of good hydration and plenty of exercise together with the early institution of anti coagulant therapy when danger signals are noted. The mechanism is

ill understood but must be related to increased sludging of the red cells in vessels during and after the reduction of dosage of corticoids. Increased gastric acidity and gastro intestinal ulcer formation does occur more rarely with the new derivatives. It is in part due to increased hydrochloric acid production increased pepsin and probably other factors. The use of antacids and anticholinergics when required are most helpful. While nervousness and sleeplessness are always found to some extent which can be overcome by tranquilizers psychoses are fortunately rare and call for a gradual reduction of dosage or discontinuance of corticoids if necessary. One must always weigh the danger of psychoses against the disadvantages arising from sudden discontinuance. A certain amount of *acne hirsutum* and *amenorrhea* is commonly found and can be treated by the usual means. Superinfections with ordinarily benign organisms occur especially in debilitated patients on very high dosage of corticoids for long periods of time. This is particularly true in bronchial asthma with emphysema and a varied flora in the respiratory tract. This dreaded complication is minimized by the use of aseptic techniques and antibiotics chosen carefully in terms of the sensitivity of the offending organisms and used only when absolutely necessary so as not to produce resistance. Contraindications to the use of corticoids have become less rigid. Active peptic ulcers acute psychoses congestive failure may be thought of as contraindications. However in the latter case the use of methylprednisolone or triamcinolone may actually enhance sodium diuresis water loss and strengthen the activity of cardiac muscle. Systemic infections such as millitary tuberculosis fungus infections pyrogenic abscesses etc call for discontinuance of corticoid therapy unless highly effective bacterial agents are used concomitantly.

WITHDRAWAL OF THERAPY

In all maintenance therapy corticoids must eventually be withdrawn. This is best done by cutting down the dosage very slowly leaving off the night dose first the afternoon dose next the lunch dose last allowing the patient to continue for at least ten days on just a single morning dose. This will support the rather inactive pituitary adrenal system at a time when its activity will not be inhibited by extrinsic corticoid administration. There is not much to be gained by giving corticotropin in the morning in gel form for a week although this will make the adrenals larger and more responsive. One still has to await the final return of pituitary corticotropin. On the other hand one should not be misled by the inevitable corticoid withdrawal syndrome (10) which consists of the return of the disease under treatment in miniature. By allowing this to occur and while keeping up small dosages of corticoid in the early morning hours this condition will soon improve. One should not hastily reestablish the full maintenance dosage of corticoid. Although responsiveness of the adrenals returns to normal after three to five days of corticotropin therapy even though suppressive corticoid may have been given for one or two years the pituitary ACTH mechanism does not resume normal activity for weeks and occasionally months. Thus if severe stress occurs within six months after discontinuance of corticoid and/or corticotropin therapy the patient must be given 100-200 mg of hydrocortisone or its equivalent intramuscularly or

intravenously and supported with exogenous corticoid in the event of an overwhelming stress so as to prevent serious corticoid insufficiency and collapse. All patients on maintenance therapy should carry a card to that effect.

CONCLUSION

The rational use of corticotropin and adrenal corticoids in the management of allergic states calls for the use of epinephrine as well as antihistamines as heretofore and supplementation of such therapy by corticoids. This conclusion is based on the analysis of the specific loci of activity of these various preparations. Only the combined therapy offers the maximal benefit. Corticoids have proved lifesaving in the maintenance therapy of many allergic conditions but there still remains the unsolved problem of some of the concomitant side effects that have not been eliminated even by the latest modifications of hydrocortisone principally those concerned with their catabolic action. The problem for the immediate future remains the search for an agent which will be anti-inflammatory and anti-allergic without sharing the full catabolic action of hydrocortisone and its derivatives. It is entirely possible that such an agent will be found and it would not necessarily have to be a steroid.

SUMMARY

The mode of action of adrenal hormones and their synthetic derivatives in the allergic reaction are discussed separately for epinephrine and the antiallergic corticoids. The indirect effects of thyroid and estrogens on mucous membranes and the metabolism of corticoids are mentioned. The use of various preparations of corticotropin is sketched including intravenous infusions, corticotropin gel and zinc corticotropin. The various derivatives of hydrocortisone are considered as to their enhanced anti-allergic potency and relative absence of sodium retention. One dose corticoid therapy, maintenance therapy and mesenchymal suppressive therapy are illustrated in relation to the intrinsic activity of the adrenal cortices and as to their clinical indications. The inherent undesirable side effects together with the measures used to counteract them are illustrated for both older and newer corticoid derivatives. Special attention is paid to methods for minimizing the flareup of allergic disease upon discontinuing corticoid therapy.

RÉSUMÉ

Il fait mention des effets indirects de la thyroïde et des œstrogènes sur les muqueuses et aussi sur le métabolisme des corticoïdes. L'emploi des préparations à base de corticotrophine est brièvement décrit.

a savoir l'infusion intraveineuse le gel de corticotrophine les préparations zinc corticotrophine

Les divers dérivés de l'hydrocortisone sont étudiés en fonction de leur pouvoir anti allergique élevé et l'absence relative de propriétés rétionnelles sodiques

Les différents modes de traitement par l'hydrocortisone sont étudiés traitement par dose unique traitement d'entretien traitement suppressif mesenchymateux en relation avec l'activité intrinsèque du cortex surrénal et sous l'angle de leurs indications cliniques

Sont étudiés pour les dérivés corticoides plus anciens et nouveaux les effets secondaires indésirables que leur usage implique ainsi que les mesures propres à les combattre

Les méthodes susceptibles d'atténuer les rechutes violentes et subites des maladies en cas de cessation du traitement par les corticoides font l'objet d'une étude particulièrement attentive

ZUSAMMENFASSUNG

Die Aktionsweise von Nebenrierenhormonen und ihrer synthetischen Derivate in den allergischen Reaktionen wird für Epinephrin und den anti allergischen Corticoiden getrennt diskutiert Die indirekten Einflüsse des Thyreoidhormons und der oestrogenen Substanzen auf die Schleimhäute und dem Corticoidstoffwechsel werden erwähnt Die Verwendung verschiedener Präparationen des Corticotropins inklusive der intravenösen Infusionen von Corticotropin Gel und von Zink Corticotropin wird skizziert Die zahlreichen Hydrocortisonderivate werden bezüglich ihrer gesteigerten anti allergischen Wirksamkeit und dem relativen Fehlen einer Natrium Retention berücksichtigt Die Corticoid Dosierungstherapie die Unterhaltungstherapie und die das Mesenchym unterdrückende Therapie werden erlau

chen Besondere Aufmerksamkeit wird den Methoden gewidmet die ein Wiederaufflackern der allergischen Krankheit bei Unterbrechung der Corticoid Therapie möglichst minimal halten sollen

RESUMEN

Los autores discuten separadamente el modo de acción de la adrenalina y de los corticoides antialérgicos sobre la reacción alérgica Mencionan los efectos indirectos de la tiroide y los estrógenos sobre las mucosas y el metabolismo de los corticoides Se refieren luego al uso de diversas preparaciones de corticotropina incluyendo su Zinc derivado y la forma de gel Asimismo se considera la potencia antialérgica y la relativa ausencia de retención de sodio presentada por los diversos derivados de la hidroclortisona

Los tratamientos mediante una sola dosis de corticoide la terapéutica de mantenimiento y la de supresión mesenquimatosas se estudian clínicamente en

relación con la actividad intrínseca de la corteza suprarrenal. Se describen los efectos secundarios producidos por los corticoides y la manera de contrarrestarlos y en particular se indican los métodos para reducir al mínimo los casos de peoría de las enfermedades alérgicas producidos al interrumpir el tratamiento.

REFERENCES

1. GERMUTH (F. G.) Jr. *Role of adrenocortical steroids in infection, immunity and hypersensitivity*. Pharmacol. Rev. 8: 1-24, 1956.
2. STORER (H. C.) *Cortisone in relation to lymphoid tissue and immunity*. In 5th Annual Report on Stress, 1955, 56. New York: M. D. Publications, Inc., 1956, p. 205.
3. THORN (G. W.) et al. *Pharmacological aspects of adrenocortical steroids and ACTH in man*. New Eng. J. Med. 248: 232, 245, 284, 294, 323, 337, 369, 378, 414, 423, 588, 601 and 632, 646, 1953.
4. SCHAYER (R. W.) *The origin and fate of histamine in the body*. In Histamine, Ciba Foundation Symposium, London: J. & A. Churchill, 1956, p. 183.
5. TOSHIO TORII and YOSHIHIKO HORIUCHI. *Relation between adrenal hormones and anaphylaxis*. Nippon Rinsho, 15: 241, 1957.
6. DIRAIMONDO (V. C.) and FORSITAN (P. H.) *Pharmacophysiologic Principles in the use of corticoids and adrenocorticotropin*. Metab. 7: 3-24, January, 1958.
7. BOOKMAN (R.) *Status of corticotropin and the steroid hormones in therapy of allergic disease*. J. A. M. A. 165: 1950-1953, 1957.
8. PINKERTON (H. H.) Jr. and VANMETRE (T. E.) Jr. *A Comparison of epinephrine and orally and intravenously administered prednisolone*. 258, 363, February, 1958.
9. BLODGETT (F. M.), BLUGIN (L.), IZZONI (D.), GRIBETZ (D.) and TALBOT (N. B.) *Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children*. 254, 636, 641, April, 1956.
10. HENNEMAN (P. H.), WANG (D. M. H.), ERWIN (J. W.) and BURRAGE (W. S.) *Syndrome following abrupt cessation of prolonged cortisone therapy*. J. A. M. A. 158: 385, 1955.

THE MECHANISM OF DRUG REACTION

by

Max SAMTER M D and George H BERRYMAN M D
(Allergy Clinics University of Illinois College of Medicine Chicago Illinois)

Allergic reactions induced by chemicals are not unpredictable but an integral part of the pharmacological potential of drugs

In recent years we have gained information and insight into the action of drugs which act on enzyme systems (1 2 3) Much of the evidence has been derived from studies of the effect of drugs on microorganisms Quastel and Wooldridge (4) showed as early as 1928 that malonate inhibits succinic dehydrogenase Since then many examples of competitive inhibition of enzymes by competing substrates have become known The action of antibiotics on bacterial enzyme systems is still under scrutiny It has been proposed for instance that penicillin might block the dephosphorylation of mononucleotides by alkaline phosphatase prevent linkage between guanine and ribose 5 phosphate or inhibit nucleosidase and nucleoside phosphorylase (5) Chlorotetracycline prevents oxygen consumption in the mitochondrial enzyme systems of susceptible microorganisms—interestingly enough this effect is reversible (*in vitro*) by the addition of magnesium ions (6) a phenomenon which might indicate that this antibiotic acts by chelation upon the metallic prosthetic group of the bacterial enzyme

Principles which apply to the effect of drugs on bacterial enzyme systems might apply equally to the enzyme system of mammalian cells Studies of mitochondrial enzyme systems of liver and brain for instance demonstrated that narcotics e g barbiturates prevent the synthesis of adenosine triphosphate (and thus presumably the synthesis of bound acetylcholine) by preventing the coupling of phosphorylation and oxidation (7) It ought to be emphasized however that the demonstration *in vitro* that a drug is capable of inhibiting certain enzyme systems does not imply that this effect must necessarily be responsible for the pharmacological action *in vivo* of the drug

A drug in order to act must be absorbed i e cross boundaries of membrane and vascular bed reach (unbound or bound) the target tissue exert its effect be removed from the site of action and finally be destroyed or excreted

It is obvious that an ideal drug would be a drug that is absorbed from the

gastrointestinal tract without alteration of its molecule which exerts one specific action on one enzyme system which is released after its effect is completed and eliminated without degradation through existing channels of excretion. Drugs of such type are known but are in the minority (*). Many drugs are altered during penetration of the lipid membrane which separates the intestinal tract from the blood stream or the lipid barrier which protects the cells of the target tissue. Most drugs are metabolized—some drugs in fact require biotransformation in order to become active. Some drugs yield metabolites of comparable activity, some drugs are capable of forming more than one metabolite. Brodie and Hogben for instance emphasize the existence of two metabolic pathways for the biotransformation of phenylbutazone: a) the addition of a phenolic hydroxyl group which does not alter antirheumatic activity but does increase sodium retention, and b) introduction of an alcohol group in the butyl side chain which abolishes antirheumatic effect but initiates uricosuric action which is absent in the parent compound. Some drugs (like phenylbutazone) are stored in plasma, some are stored in fat (e.g. fat soluble thiopentone or dibenamine). Some like the acridines are stored in parenchymatous tissues. Excretion might require further modification of structure or conjugation which accomplishes solubility and allows passage through excretory membranes, the formation of glucuronides for instance is used to facilitate the excretion of salicylates.

It is probably fair to state that the enzymatic potential of the body will be applied to the handling of any new chemical which challenges it. Drug reactions with which we are concerned will develop through unexpected and undesirable interaction of drug and enzyme. The drug might a) inactivate an enzyme system which is essential in physiological regulations, e.g. cholinesterase, which is inhibited by a great variety of compounds of varied structures; b) act as a structural analogue of an essential enzyme and thus act as an antimetabolite, as do sulfonamides and folic acid antagonists; c) be handled through innocuous channels in the majority of individuals but cause symptoms in those in whom these normal channels are deficient or absent, viz. primaquine induced hemolytic anemia; and d) undergo partial degradation but in the absence of appropriate enzyme systems or systems of conjugation resist complete metabolic breakdown and subsequently combine with suitable tissue components to form antigenic conjugates, in other words act as a haptén.

a) The first of these possibilities—the interference with the inactivation of an enzyme system which participates in normal physiological regulations—illustrates the complexity of the problem. Drugs which inhibit a single enzyme system are rare. 2 acetyl amino 1,3,4 thiadiazole 5 sulfonamide (Diamox) is an example of a compound which acts selectively upon renal carbonic anhydrase. b) Some chemicals however can act as substrates for multiple enzyme systems, e.g. acetaldehyde (depending on tissue sites) can be eliminated by aldehyde oxidase, aldehyde dehydrogenase, glyceraldehyde 3 phosphate dehydrogenase, carbonylase or aldolase (9).

(*) Brodie and Hogben recently published extensive studies on the conditions under which solubility, pH, dissociation constants and concentration influence absorption of drugs from stomach and small intestine.

enzymes which are inhibited by tetra ethylthiuram disulfide which causes accumulation of acetaldehyde after alcohol intake

Enzymes on the other hand e.g. pseudocholinesterase an acetyl choline esterase—may be inhibited by a variety of apparently unrelated substances

Studies on the acetylcholine acetylcholinesterase system which we have carried out during the past five years indicate that there are in blood and tissues significant variations in the titer of the enzyme which might be specific for the biochemical makeup of the individual Williams (10) who studied values of various enzymes in the plasma of eleven healthy young persons under basal conditions at weekly intervals found that ten out of eleven showed a variety of abnormal findings ■■ of alkaline phosphatase cholinesterase and others and that only one out of eleven maintained his biochemical profile consistently within a normal range Obviously then drug reactions which are based on the inhibition of acetylcholinesterase might occur if the pretreatment titer of the enzyme is already depressed Morphine for instance which inhibits cholinesterase might be tolerated by one patient without untoward effects but cause death of the next patient by the uncontrolled action of acetylcholine on bronchial asthma We have made similar observations on patients who develop severe respiratory symptoms or symptoms of urticaria after administration of acetylsalicylic acid The evidence which we have gathered from more than four hundred patients of this type suggests that acetylsalicylic acid inhibits cholinesterase (*) Pre treatment depression of cholinesterase will enhance reactions to acetylsalicylic acid in one instance a patient developed symptoms of intolerance to acetylsalicylic acid under prostigmine therapy but was able to tolerate significant amounts of the drug after prostigmine was withdrawn

b) The second possibility—the administration of a competitive substrate for existing enzymes—has been one of the major approaches to the development of new drugs Woods (12) demonstrated in 1940 that the bacteriostatic action of sulfonamides was due to selective replacement of para-aminobenzoic acid a substance essential for the growth of bacteria In rapid succession the same principles—the competitive inhibition of enzymes which are needed for the utilization of growth factors—were applied to pteroylglutamic acid and to purine analogues which inhibit the synthesis of

() Reactions to acetylsalicylic acid are limited to certain tissues particularly the mucous membrane of the respiratory tract They are made possible a) by its ineffective deacetylation of the compound in the blood stream and b) by its ability to penetrate the hypothetical membrane b) which is part of the acetylcholine cholinesterase system at the level of the motor end plate Acetylcholine apparently is held at the motor end plate as a lipoprotein complex Activation of the chemical mediator depolarizes the membrane permits passage of depolarizing substances and initiates the breakdown of the active chemical into its inactive components choline and acetate During the resting period re-synthesis and re-attachment of the re-synthesized mediator to its lipoprotein moiety occurs Experiments are in progress to localize the part of the cycle at which acetylsalicylic acid exerts its effect

normal tissue an enzyme which consequently can be blocked without untoward effects on normal growth. In this second group it is often difficult to distinguish between contemplated result and untoward reactions since the latter is often an exacerbation of the former.

c) The third alternative—a deficiency in enzymes which are present in the majority of the members of a species—is apparently rather common. Patients who develop hemolytic anemia after exposure to primaquine or pamaquine are now known to be deficient in a cellular enzyme glucose 6 phosphate dehydrogenase which protects non susceptible individuals (13). Similarly inherited deficiency in pseudocholinesterase produces a prolonged response to succinylcholine (14). Alcohol and barbiturates cause intermittent exacerbation of porphyria (15). Hereditary hyperbilirubinemia is due to the lack of enzymes which conjugate bilirubin with glucuronides (16). Examples of other gene mediated enzyme deficiencies are numerous and include alcaptonuria and ochronosis, phenylpyruvic oligophrenia and many others. Some of these diseases might reflect the total absence of a specific enzyme. One might suspect that many diseases and reactions are caused by relative rather than by absolute deficiencies of one or more enzymes which are essential for the maintenance of normal biochemical reactions.

d) The fourth possibility—the partial degradation of drugs which are transformed into haptens—is of more immediate concern to us than the three preceding mechanisms of drug reactions because the deficient enzymatic potential leads to the formation of antigens and to sensitization. It is certain that the body is equipped to eliminate drugs in various ways e.g. by oxidation, reduction and enzymatic transformation. It is likely that a sequence of biochemical procedures will be applied until the drug or the fraction of the drug assumes a molecular configuration which will not permit either further breakdown or as it were elimination. Paraphenylenediamine for instance is a common source of sensitization. It does not sensitize however as paraphenylenediamine but as the molecule to which it has been reduced, quinone diamine. From an evolutionary point of view it is most interesting and rather strange that the human organism is apparently capable of processing after ingestion complicated dyes and alkaloids which occur in nature and that the difficulties which cause drug reactions are essentially difficulties caused by unnatural chemicals. If a chemical or—should attempts of effective breakdown fail—fractions of the chemical are capable of combining with tissue components and thus form a hapten, the conjugate becomes antigenic and induces the production of antibodies possibly (if a teleological thought might be permitted) in an attempt to neutralize the chemical moiety.

Many drugs which can serve as haptens (either by their nature or by the nature of their fractions) have characteristic structures. Kracke and Parker (17) suggested the term benzamine for a group of compounds in which an NH_2 group is attached to the benzene ring—a group which includes sulfonamides, procaine and para amino salicylic acid. Other antigenic molecules e.g. thiouracil, mesantoin and benzamine and a pyrimidine (18) to produce sensitization more readily than other drugs, it is certain that many other chemicals can become haptens and engender sensitization.

The mechanism of antigen antibody reactions caused by drugs is in essence the mechanism of Masugi nephritis the newly formed antigen initiates the production of antibodies which are released and combine with the fixed antigen at the site of the conjugation

Antigens which are formed by conjugation of tissue components and haptens must fulfill the criteria set forth by Burnet as prerequisites for antibody formation Burnet (19) postulates for instance *a*) that antigens must be either proteins or complexes of an antigenic determinant with protein polysaccharide and possibly nucleic acid *b*) that antigenicity varies some antigenic patterns are better antigens than others *c*) that haptens cannot stimulate the formation of antibodies but can react with antibodies after they have been formed *d*) that the antibody response shows genetic variations and variations according to species *e*) that antigens are taken up by macrophages of the endothelial system but that antibodies are formed by cells of the lymphocytic series and *f*) that antibody formation continues after the disappearance of antigen It is apparent that Burnet's set of rules which form the basis for his self marker hypothesis applies to antibody formation induced by drugs and accounts acceptably for the experimental and clinical evidence with which we are familiar

The formation of antibodies—a final step in the biotransformation of drugs—is the initial step in the sequence which leads to drug reactions Nature and localization of these reactions must depend on fortuitous factors which require further study It seems likely that the nature of the antigen determines the site of the antigen antibody reaction The antigen however is a conjugate of a chemical with a tissue component in other words it requires not only the presence of a suitable hapten but also the readiness of the tissue to combine with it Tissues vary in their capacity to react Hay fever represents an example of such variation It is caused as a rule by a mechanism which resembles the mechanism of drug reactions ragweed (a small polypeptide) serves as a hapten which combines with a component of respiratory mucous membrane and renders it antigenic In most instances receptiveness of the respiratory tract for ragweed and similar haptens appears to be inherited—yet we have observed development of hay fever in non allergic persons when injury to or severe inflammation of the respiratory mucous membrane occurred during the height of exposure and encouraged the formation of hapten tissue conjugates Injury and inflammation are not however the only localizing factors It is possible for instance to produce granulomatous changes in heart and blood vessels of experimental animals by injection of massive doses of hete

bed are likely to develop typical—serum sickness like—lesions Kallos and Pagel (20) have studied this phenomenon in guinea pigs a species which seems to have a rather protected vascular bed and rarely responds to sensitization with vascular reactions If guinea pigs however were subject to vascular stress e.g. continuous injection of caffeine during the period of sensitization post mortem examination uncovered severe damage to myocardium and to the media of larger vessels Whether similar factors determine the localization of drug reactions for instance of gene

ralized periarteritis is unfortunately still a matter of speculation

In man the interpretation and classification of allergic reactions to drugs is complicated by at least two possible pitfalls. First the disease for which the drug was given might still be active and in fact furnish the fortuitous factors and thus determine the type of reaction which we observe. Second even drug reactions which are essentially allergic might be modified by effects of the hapten on other enzyme systems—effects which might co-exist at the time of the antigen antibody reaction. We suspect that para-aminosalicylic acid sensitivity represents a model of such dual action. The analogues of para-aminobenzoic acid produce a variety of antigens and accordingly of antigen antibody reactions. It is likely that sulfonamides have a strong affinity for components of the vascular bed and thereby are prone to cause focal or generalized arteritis. Unlike acetylsalicylic acid (which lacks the amino group and rarely if ever produces sensitization) para-aminosalicylic acid imitates the type of sensitization induced by sulfonamides. In addition however para-aminosalicylic acid has a specific effect of its own: it can produce virocytes which are indistinguishable from the virocytes of infectious mononucleosis (21). We are tempted into assuming that both the alleged virus of infectious mononucleosis and para-aminosalicylic acid compete for a nutrient which is essential for the proper growth and nutrition of lymphocytes. We might be wrong indeed. The appearance of virocytes might represent a sensitization phenomenon caused by a virus acting as a hapten, by para-aminosalicylic acid acting as a hapten—a conclusion supported by reports that virocytes occur in non-allergic conditions (22). The answer—whatever the answer—will clarify at least one small section of an investigative area which is bound to become one of the more immediate, one of the more promising challenges in allergy because it permits experimental approach and experimental decision.

SUMMARY

Intolerance and sensitivity to drugs have become a major investigative and clinical problem.

It is relatively simple to understand allergic responses induced by complete antigens. The mode of action of drugs which are partial antigens, on the other hand, needs further clarification. Our studies in this area include

tors which determine the localization of these reactions

RÉSUMÉ

L'intolérance et la sensibilisation aux médicaments sont devenues un des principaux problèmes cliniques et un de ceux qui justifient le plus de recherches.

Il est relativement simple de comprendre les réactions allergiques provoquées par les antigènes complets. Le mode d'action d'autres substances qui ne sont que partiellement antigéniques demande à être éclairci.

Nos études dans ce domaine nous ont amené à nous efforcer de :

- 1 Isoler les composants des tissus qui pourraient se combiner avec une partie des éléments chimiques
- 2 Établir la différence entre l'action de la combinaison anticorps antigène et les effets non immunologiques qui pourraient simuler des réactions allergiques par exemple les réactions hémolytiques dues aux dérivés de la quino line chez des sujets présentant une déficience génétique des groupes sulfhydryle
- 3 Identifier les agents qui déterminent la localisation de ces réactions

ZUSAMMENFASSUNG

gene sind benötigt andererseits weitere Klärung. Unsere Studien auf diesem Gebiet verfolgen den Zweck (1) Gewebekomponenten zu isolieren die mit dem chemischen Teil sich verbinden können (2) Zwischen Folgen der Antikörper-Antigen-Verbindung und nicht immunologischen Effekten die allergische Reaktionen stimulieren können — zu unterscheiden / B hämolytische Reaktionen die bei Patienten mit genetisch bedingtem Mangel an Sulfhydrylgruppen durch Quinolin-Derivate hervorgerufen werden. Und (3) Faktoren zu identifizieren die die Lokalisation dieser Reaktionen bestimmen.

RESUMEN

La intolerancia y la sensibilidad a las drogas constituyen problemas de gran importancia clínica y de investigación.

Así como es relativamente simple explicar las reacciones alérgicas producidas por antígenos completos las drogas que son antígenos incompletos actúan de una manera todavía no bien aclarada. Los autores estudian este problema en tres direcciones: 1) tratando de aislar componentes tisulares

plasma las reacciones hemolíticas provocadas por los derivados de la quinolina en pacientes con una deficiencia genética de grupos sulfhidrílicos y 3) identificando los factores que determinan la localización de estas reacciones.

REFERENCES

- 1 MOTULSKY (A. C.) *Drug Reactions: Enzymes and Chemical Entities* JAMA 165 835-837 1957
- 2 HUNTER (F. L.) and LOWRY (O. H.) *The Effects of Drugs on Enzyme Systems* Pharmacol. Rev. 8: 81-135 1956
- 3 CARR (E. A.) Jr. *Drug Allergy* Pharmacol. Rev. 6: 365-424 1954
- 4 QUADEL (J. H.) and WOLKOWICZ (W. R.) *Some Properties of the Dehydrogenating Enzymes of Bacteria* Biochem. J. 22: 671 1958

- 5a HANES (C S) HIRD (F J R) and ISHERWOOD (F A) *Synthesis of Peptides in Enzymic Reactions Involving Glutathione* Nature (Lond) 166 288 292 1950
- 5b HANES (C S) HIRD (F J R) and ISHERWOOD (F A) *Enzymic Transpeptidation Reactions Involving Glutamyl Peptides and alpha amino acyl Peptides* Biochem J 51 25 35 1952
- 5c GROS (F) and MACHEDOEUF (M) *Aspects Biochimiques du mode d'action de la penicilline* In *Symposium on the Mode of Action of Antibiotics* 2nd Internat Congress Biochem Paris 1952 pp 101 123
- 5d PARK (J T) *Isolation and Structure of the Uridine 5' pyrophosphate Derivatives which Accumulate in Staphylococcus Aureus when grown in the Presence of Penicillin* Symp on the Mode of Action of Antibiotics 2nd Internat Congress Biochem Paris 1952 pp 31 39
- 6 VAN METER (J C) and OLISON (J J) *Effect of Aureomycin on Respiration of Normal Rat Liver Homogenates* Science 113 273 1951
- 7 BRODY (T M) and BAIN (J A) *Effect of Barbiturates on Oxidative Phosphorylation* Proc Soc Exper Biol & Med 77 50 1951
- 8 BRODIE (B B) and HOBGEN (C A M) *Some Physico chemical Factors in Drug Action* J of Pharm & Pharmacol 9 345 June 1957
- 9a KJELDGAARD (N O) *Inhibition of Aldehyde Oxidase from Liver by Tetraethylthiuram Disulphide (Antabuse)* Acta Pharm Tox 1b 5 397 403 1949
- 9b HALD (J) and JACOBSEN (E) *The Formation of Acetaldehyde in the Organism after Ingestion of Antabuse (Tetraethylthiuram Disulphide) and Alcohol* Acta Pharm Tox 4 305 310 1948
- 10 WILLIAMS ROGER (J) *Chemical Anthropology—An Open Door* Am Scientist 46 1 March 1958
- 11 MINZ (Bruno) *The Role of Humoral Agents in Nervous Activity* Springfield Charles C Thomas 1955
- 12 WOODS (D D) *The Relation of p Aminobenzoic Acid to the Mechanism of the Action of Sulfamylamide* Brit J Exper Path 21 74 1940
- 13 CARSON (P E) FLANAGAN (C L) ICKES (C E) and ALVING (A S) *Enzymatic Deficiency in Primaquine Sensitive Erythrocytes* Science 124 484 485 (Sept 14) 1956
- 14 LEHMANN (H) and RYAN (E) *Familial Incidence of Low Pseudocholinesterase Levels* Lancet 2 124 (July 21) 1956
- 15 PETERS (Henry A) WOODS SHERWYN EICHMAN PETER (L) REESE HANS (H) *The Treatment of Acute Porphyria with Chelating Agents: A Report of 21 Cases* Ann Int Med 47 889 899 (Nov) 1957
- 16 SCHMID (R) AXELROD (J) HAMMAKER (L) and ROSENTHAL (I M) *Congenital Defects in Bilirubin* J Lab and Clin Med 19 799 1934
- 17 HÄRCKE (R R) *Leucocytosis with* J Lab and Clin Med 19 799 1934
- 18 ALEXANDER HARRY (L) *Reactions with Drug Therapy* Philadelphia W B Saunders 1955
- 19 BURNET (F) MACFARLANE *Enzyme and Antigen Virus* Cambridge Cambridge University Press 1956
- 20 PAGEL (W) *Pathologie und Histologie der allergischen Erscheinungen in Fortschritte der Allergielehre (Forschung und Klinik)* P Kallios Editor 3 Karger Basel New York 1939
- 21 CANNEMEYER (W) THOMPSON (J R) and LICHTENSTEIN (M R) *Severe Paraaminosalicylic Acid Hypersensitivity* Blood and Lymph Node Studies Blood 10 62 (January) 1955
- 22 RANDOLPH (T G) and GIBSON (E B) *Blood Studies in Allergy Presence in Allergic Disease of Atypical lymphocytes and symptoms suggesting the recovery phase of infectious mononucleosis* Am J M Sc 207 638 1944

DRUG INDUCED DISORDERS

by

ETHAN ALLAN BROWN

M.R.C.S. England L.R.G.P. London

(Allergy Clinic Dispensary and New England Medical Center
Boston Massachusetts U.S.A.)

The phrase drug induced disorders is a label currently applied to a varied group of syndromes noted as having followed the administration of a number of heterologous substances to human beings well otherwise ill or potentially so. Equally vague labels as drug reactions and drug allergy although historically correct and useful for practical purposes are also employed to separate from each other parts of the same great group of phenomena.

The first word of each of these three labels the word drug refers to a substance defined only on the basis of its purpose. This is usually the mitigation or prevention of disease or else relief of associated distress until resolution occurs by recovery or death. The last words of each of the phrases namely disorders reactions and allergy refer to states which can not only occur idiopathically but also as part of the natural course of the disease being treated. They can also occur concomitantly as caused by otherwise harmless substances as foods inhalants bacterial fungal and viral infections insect stings venoms and physical agents as solar roentgen other types of radiation and trauma.

Despite the frequently unproven causal relationship between drug and disorder and because of the many instances in which the substance cannot be re administered or when it has been causes no reaction there are nevertheless a number of syndromes recognized as having been induced by remedial substance.

At this point it must be stressed that the picture of drug reactions under goes continuous change as emphasis shifts. A substance useful in rheumatoid arthritis but known to cause leukopenia may be proscribed for the former but become the drug of choice in the latter. Reports of such reactions cease to appear in the literature although the drug continues in use. An antihistaminic agent rejected in allergic states becomes a sedative. An antitubercular drug similarly becomes a psychic energizer. Often thereafter because the drug is prescribed in perhaps a higher dose in another

type of patient of a different age group afflicted by an unrelated disorder new types of reactions become apparent to additional investigators

Some of the confusion apparent in the literature might be lessened if drug induced disorders were loosely and temporarily placed into three large groups

The first is that repeated from text to text. It places together the reactions noted with drugs available today but used chiefly 20-30 years ago. Such reactions do occur but are reported less and less often in the literature

Four of the classic reactions are labelled as (a) toxic effects (b) secondary effects (c) idiosyncrasy and (d) intolerance. These occur both in sick patients and normal subjects. A fifth, the Jarisch Herxheimer reaction is usually seen only in presently infected patients. Two more, the Schwartzman reaction and the Arthus phenomenon occur in experimental animals but similar phenomena have been observed in humans.

Toxic effects, if not controlled, as are those of digitalis, curare and nitrogen mustard, are truly poisonous, equally affecting all mammals. Many so-called non-toxic drugs can cause death. Wallman recently reported (1) a fatality with drowsiness, coma, respiratory arrest twenty-five hours following ingestion of chlorpromazine 350 mg. The word toxic is not applied to a drug which exercises such effects on extremely rare occasions.

Secondary effects are merely undesirable reactions under the circumstances of present use. Examples are the drying of mucous membranes from atropine or somnolence from antihistaminic agents. More important are superinfection and vitamin deficiency.

Idiosyncrasy is a qualitative abnormal response usually paradoxical as when barbiturates cause excitement or antihistaminic agents urticaria. These are easily understood on the basis of two facts. The greater the variation from normal of the function affected, the less the effect. With extreme variation there is the opposite effect.

Intolerance is an abnormal quantitative reaction seen when small doses of iodides cause sialorrhoea, quinine cinchonism or acetylsalicylic acid salicylism.

The Jarisch Herxheimer reaction is caused by the release of exotoxins or endotoxins from killed bacteria following the over-eager use of antibiotic agents in syphilis, typhoid fever and brucellosis.

Recent work by Weil and Spink (2) has suggested that this type of reaction may in part be anaphylactoid. Intravenous injection of dogs with the lipoprotein-carbohydrate complex common to gram-negative bacteria and among others of *Brucella militensis* and *Salmonella typhosa* causes defecation and vomiting which may both become bloody. These are followed by hypotension and hyperpnea with excitement and then coma. There is a leukopenia and a decrease in platelet count. Histamine-like substances appear in the blood of the inferior vena cava. But the shock is not due to intoxication of the central nervous system since it is not changed by vagotomy, chordotomy or decapitation. The reaction differs from anaphylactic shock in that it first causes no changes in blood coagulability and second in that the effect is delayed. Anaphylactoid rather than anaphylactic, this type of reaction is evidently related to those similarly caused by peptones, venoms and extracts of parasites. It is seen

in patients suffering from bacteremia due to infection with gram-negative organisms

The Schwartzman phenomenon occurs in experimental animals when tissue cells have been exposed to a bacterial filtrate given locally. Intravenous injection of the same material causes hemorrhagic necrosis. In humans the Schwartzman type of reaction has been reported upon by Nelson and Braslow (3) as occurring in a child who died following penicillin administration.

The Arthus phenomenon is a local anaphylactic reaction seen with cells

mally to a remedial substance ordinarily harmless. Suddenly in sickness or in health small quantities occasionally infinitesimal cause mucous membrane edema, smooth muscle spasm, the serum sickness like syndrome or dermatological reactions as urticaria, angioedema, morbilliform, scarlatiniform or polymorphic erythematous rashes or exfoliative dermatitis. Nasal stenosis or coryza, bronchospasm or urticaria may last usually for days but if perpetuated by other drugs or disorders or physical agents continue to plague the patient for months and rarely years. Spontaneous remissions have been noted but also more serious and more extensive reactions to re-administration of the same or a related substance. Almost all of the so-called allergic reactions can also as noted occur spontaneously with exposure to otherwise harmless substances as pollens, danders, insect stings, venoms, foods and trauma and as well as due to physical agents as heat.

terms may be misleading. For example although in many previously reported cases of sensitivity to aminopyrine no antibodies had been discovered Halpern (4) reported on a patient sensitive to aminopyrine who presented positive skin tests and positive direct and indirect passive transfer tests. In a patient who responded to stibophen (Fuadin) with thrombocytopenic purpura a type of reverse passive transfer has also been demonstrated by Rivera et al. (5).

The longest known and as yet the most puzzling of all reactions are those termed serum sickness like. The original serum sickness syndrome was itself paradoxical. Its incidence increased with increase of dose up to 85 per cent for injections of 100-200 ml of serum dropping to 18-20 per cent with larger amounts. As is known to all allergists typical patients respond with rash, fever, adenopathy, arthralgia and leukopenia with lymphocytes. Studies with radioactive isotopes by Dixon (6) show that part

have been separately named

Any one of the signs or symptoms may occur alone. This is also true of the serum sickness like syndrome of drug allergy due not to colloids as for example serum but to crystalloids as for example penicillin. These acting perhaps as haptens may cause the appearance of any part of the syndrome in any one patient. When all the reacting patients are studied as a group it becomes apparent that between them they present the complete picture of classical serum sickness and with succeeding exposures serum allergy. In the former some aspects of the syndrome may be subclinical. In the latter especially with anaphylactic shock it may be that the human patient is reacting with the type seen in either the guinea pig or the rabbit or the dog or to any of these and in addition in human fashion with as well urticaria morbilliform rubelliform or scarlatiniform rashes not so far noted in animals.

When there is acute emphysema plugged bronchi and normal blood pressure the guinea pig reaction is being experienced. The rabbit type is characterized by general shock and the pulmonary signs are absent. In the rare canine type there is a fall of blood pressure and decreased blood coagulation time.

There is a subgroup of allergic reactions which must be mentioned at this point. An impurity unknown at the time may be responsible for widespread reactions ascribed to a medication truly reactive in its own right. Anaphylactic responses have been known to follow injection of diphtheria pertussis tetanus vaccine. It took the ingenuity and perseverance of Rosenblum (7) to note a positive intracutaneous reaction to silk in one such patient and to track down this sensitivity to its true source namely the use of silk screens in the filtration of the vaccines. All published reports of reactions to such vaccine must be reevaluated in the light of this new and recently corroborated study.

In this subgroup belong the reactions which require two agents as when the substance must be injected simultaneously with smallpox vaccine or the site of an injection must be exposed to solar or roentgen radiation or else as reported by Gutmann (8) whose patient responded with severe urticaria to penicillin administration after having suffered a bee sting. In animals mice for example injected with *Hemophilus pertussis* acquire a decreased tolerance for histamine.

In humans this also occurs. As noted ten years ago by Dale (9) histamine may be intrinsic or extrinsic. In the former the cell both releases histamine and reacts to it. In the latter the cell releases histamine which is carried through the body to cause reactions in other cells. There is a no man's land where intrinsic histamine affects cells nearby especially those of the vascular system. The damage noted is then of two types in that other local cells are affected not by the histamine release but by the vascular damage. These three types of histamine damage may be caused by drugs which release histamine. Among others must be listed atropine quinine neosphenamine polymyxin chlortetracycline morphine amphetamine curamine and dextran. Of the drugs listed one dextran according to Langdell et al (10) may prolong bleeding time. This may make it difficult to classify a reaction due to its use. If the drug is again administered before histamine repletion has occurred no reaction takes place. But here again there is overlapping and similarity of effects due to drugs.

the state of the patient and to exposure to normally occurring substances not used in the treatment of disease. Among such histamine releasing substances are those present in the tentacles of the medusa and sea anemone cowhage (from which is derived itching 'powder') amino acids as arginine and lysine and their derivatives carnosine and ornithine and as well lymphagogues naturally present in lobster and mussels. (See Halpern B N (11) also Halpern and Briot (12) and Halpern Musso and Neveu (13) and an excellent review by W D M Paton (14))

Some of these drugs and naturally occurring substances act qualitatively on all species but some on single enemy species. Some also cause the release of heparin and Slow Reacting Substance. Only some of the effects are therefore abolished by antihistaminic agents. These may act either to compete with histamine at effector cell levels or else by reducing the permeability of vascular cells or again by other pharmacological effects. They cannot therefore in these cases be used a diagnostic tool. In other words in treatment their failure to relieve does not prove the reaction to be non allergic.

We may eventually be forced to distinguish between a patient allergic to lobster and one whose tissues are rich in histamine released by the ingestion of lobster. The amount of histamine present and its type may determine the patient's susceptibility or freedom from reaction on successive exposures. The picture becomes more complex with the realization that not only does it take time for histamine repletion to occur but the heparin simultaneously released may react with the histamine releasing substance preventing further histamine release.

The administration of a drug as for example morphine can conceivably cause the release of large amounts of histamine and thereby be followed by an allergic reaction although morphine is not a true allergen. And since in no antigen antibody reactions so far studied has a histamine liberating substance been discovered the question of drug induced disorders of the allergic type due to known histamine releasing medications becomes more

.

are conversely actually lowered. The sensitized guinea pig's uterine horn made non reactive to histamine will nevertheless contract when challenged by an antigen. The uteri of rats and mice relaxed by histamine contract anaphylactically. Histamine induced gastric acidity and ulceration are not affected by the administration of antihistaminic drugs. Obviously it takes the injection of relatively large amounts of histamine to reproduce allergic phenomena. If as Geiger (16) has suggested the anaphylactic response of the ileum of the guinea pig is related to stimulation of the post ganglionic nerve fibers then the protection afforded by substances as diverse as botulinum toxin, meprobamate, urethane and aliphatic alcohols exonerates both histamine and acetylcholine as causative agents.

We can steer clear of the complex mechanisms of reaction involved and yet mention that other substances may be important. Ingenious experiments

by Waalkes et al (17) have shown that by pre treating the rabbit with reserpine plasma serotonin levels do not rise while histamine plasma levels do although both usually increase in the plasma during anaphylactic shock. The plasma does not therefore mirror the cell levels of a suspected substance and cannot be used as an indicator of its possible effects. There is increasing evidence that serotonin increase at the cellular level may be an important factor but it is too soon to be certain at least until much currently completed work is published and corroborated.

No discussion of this subject as it refers to drugs and patients would be complete unless brief mention were made of two additional sources of symptoms often ascribed to drugs. So called normal subjects who volunteer their services or are paid for assistance in the evaluation of drugs are not in any sense of the word normal. Safeguards must be set up to prove that the drug is taken. The reactions described must be viewed with great scepticism. Secondly, sick patients are not normal. In double blind tests the placebos given have been demonstrated as causing every major allergic response including rashes, urticaria and other reactions ascribed by the physician to the toxic effects of the drug in some cases sufficient to lead to its dis use. In addition placebo effects perhaps psychogenically induced include dizziness, the effects of hyperventilation, dyspnea, bronchospasm, precordial pain, diarrhea, constipation, diuresis, anesthetics, paresthesias and actually syncope. The literature on such reactions using a potent drug, a placebo and psychotherapy is vast. In one such by Fischer and Dinn (18) the effects of the drug and the placebo could not be distinguished from the number of patients improved. Those however given psychotherapy alone showed the greatest improvement.

The third great group of reactions to drugs began to be noted about thirty years ago with the introduction among others of the modern anti-malarial, antimicrobial, anticonvulsant, antihypertensive, antihistaminic, antiarthritic, antithyroid, antibiotic agents as well as the sulfonamides, arsenicals, the systemic analgesics, the smooth muscle relaxants, the tranquilizing agents, the vitamins and the cortical hormones. Measured in amounts prescribed, the antibiotic agents now top the list with the tranquilizing drugs being second.

Becoming more prevalent during the last ten years, new types of drug induced disorders have been increasingly noted. Some merit special mention. They are the (a) histaminic, (b) genetic, (c) collagenic, (d) rheumatic.

the reaction may occur alone. repetition is necessary for purposes of classification.

Polymyxin, chlortetracycline, amphetamine and dextran among other drugs cause histamine release. In hyperhistaminemic patients they may induce histaminic effects not seen when, as noted, a second administration occurs before body cell histamine repletion has taken place.

Genetic effects are allergic in nature but require no sensitizing incubation period as with hemolysis affecting Negroes given primaquine diphosphate (Primaquine). The atopic subject may have inherited a tendency to become allergic although there is some doubt that for the general population this

hypothesis may be true. But in the Negroes susceptible to Primaquine effects the specific type of allergy is inherited and previous exposures incubation periods and sensitizing doses are not a part of the response.

The collagen diseases among which must be included systemic lupus erythematosus, polyarteritis and thrombotic thrombocytopenic purpura have in themselves become a major study represented by texts devoted to them alone (19). For lupus physical, chemical and bacteriological agents especially streptococci as well as drugs, vaccines and sera have been incriminated. Sulfonamides, penicillin, hexamethonium chloride and hydralazine hydrochloride have apparently caused lupus with the last reproducing the lesion in animals. In some of the patients the rheumatoid arthritis syndrome may develop into the lupus erythematosus complex. These patients also become photosensitive. Some react as well with pericardial and synovial effusions which subside with cessation of the use of the drug and recur with re-administration.

For polyarteritis the evidence is stronger that the disorder is a type of hypersensitivity caused by drugs and among others sulfonamides, penicillin, streptomycin, neomycin, diphenylhydantoin sodium (Dilantin), thiourea, phenylbutazone, para-aminosalicylic acid and steroid hormones. Bronchial asthma has been noted in the histories of 12-15 per cent of the patients. Hypertension has also been seen more frequently than would be expected.

According to Large (20) there is a group of patients in whose pulmonary vessels are seen stages of vasculitis ranging from acute fibronoid necrosis to healed fibrosed lesions with discrete nodular granulomas characterized by radially arranged epithelioid and giant type cells.

The fifteen patients described by Churg and Strauss (21) all presented severe bronchial asthma, fever, eosinophilia and evidence of vascular insufficiency of a number of organs. According to Allen (22) allergic granulomatous arteritis has followed the administration of sulfonamides or sera.

In the thrombocytopenic patients the disorder was preceded in many cases by both upper respiratory tract infections and as well the use of drugs so that the etiological factor might just as well have been bacterial.

Selective hemotoxic effects are beyond doubt known to follow use of a number of drugs especially aminopyrine, allyliso-propylacetyl urea (Sedor mid) and phenylbutazone. Strong suspicion exists that antergan, triphenylamine hydrochloride (Pyribenzamine), acetanilid, antithyroid and antibiotic drugs may be etiologic agents. A recent report by Callahan and Burrell (23) incriminates methamphyrone (Dipyrone), chlorpromazine and the hydantoin derivative Mesantoin. Four of the five patients had laryngitis and the fifth inflammation after a tooth extraction. Three died during the first episode of agranulocytosis.

But the total over all incidence of blood dyscrasias has not markedly increased during the last three decades excepting in proportion to the population. It has been estimated that 1,500,000 lives have been saved because of antimicrobial drugs especially the sulfonamides and penicillin. If the mortality rate from pneumonia had continued as of 1937 then between 1938 and 1950 there would have been more than 1,000,000 deaths from this one infection. Puerperal sepsis would have killed 76,000 mothers, 136,000

syphilitics would have died and a mere 90 000 patients from peritonitis following appendectomy. But these patients lived some of them to suffer other disorders of which a proportion were due to drug administration. Some, of course developed blood dyscrasias. The numbers who might have died are subtracted from the statistics of the deaths from the initial disorders treated but added to the morbidity and mortality of a new set of disorders and diseases in as much as the total percentages must add up to one hundred and eventually every patient dies. It is for this reason among others that a true evaluation of the situation is difficult. A patient who would have died of infection because of his agammaglobulinemia now lives because of both antibiotic agents and globulin. It is for these, among other reasons that all antibiotic agents have headed the list as supposedly hemotoxic substances. In many cases the use of the antibiotic drug was unwarranted.

A number of household substances as furniture polish and industrial solvents as benzol may cause blood dyscrasias and lastly the infections and disorders treated with these drugs are (and were known to be) themselves associated with dyscrasias as recorded by the older hematologists long before the new drugs were introduced. A patient with a hypoplastic bone marrow

Experimental data from studies on animals cannot be applied to man. In the rat succinylsulfathiazole causes agranulocytosis and anemia not by a direct hemotoxic effect but because it inhibits the intestinal bacteria which synthesize in the rat folic acid. Human beings do not depend on such synthesizing organisms for folic acid and for them the drug is not hemotoxic by this mechanism.

The hemotoxic effects of drugs have been explored in detail by Reznikoff and Wells (24).

An interesting subgroup is represented by the patients who suffer from megaloblastic anemia which appears some years after major surgery of the stomach.

Lower nephron nephrosis has been observed following the use of a number of drugs but consistently with trimethadione and paramethadione (Tridione and Paradione) as well as with incompatible blood and following the now discredited treatment of status asthmaticus with intravenous sucrose solutions.

Neurotoxic reactions can be general as Parkinsonism caused by chlorpromazine (Thorazine) which can also lead to convulsions. The reaction may be specific as is the vestibular dysfunction, local peripheral neuritis and distant parasthesias associated with injection of streptomycin and the deafness following the administration of Dihydrostreptomycin sulfate. Sensitivity to one may not necessarily occur with sensitivity to the other. Epileptiform seizures and Parkinsonism may be caused by reserpine.

Hepatotoxic reactions may be due to chlorpromazine (Thorazine) through racil and methumazole (Tapazole) which thicken bile or by direct action on liver cells as caused by dinitrophenol and trinitrophenol. Among the newer drugs causing similar hepatotoxic effects are the anticonvulsant agent

phenylacetyl urea (Phenurone) the antiarthritic agent phenylbutazone and the antitubercular drug isonicotinic acid hydrazide

Among the drug effects of the lung mention must be made of hexamethonium which directly causes an acute fatal interstitial pulmonary fibrosis Falk and Newcomber have also reported on Loeffler's syndrome following penicillin administration (25)

Cardiac disorders due to drugs range from the well known arrhythmias caused by digitalis to the ventricular tachycardia induced by quinidine Less often reported are the tachycardia and ventricular fibrillation following procaine amide (Pronestyl) administration and the premature ventricular contractions due to Rauwolfia preparations Stubophen (Fuadin) and sulfa

causative bacteria are resistant He may falsely conclude that greater amounts of the responsible agents should be prescribed Mention of such effects has been made but repeated at this point for purposes of classification and emphasis

Physicians occasionally like to regard their patients from another point of view and that is on the basis not of causes but of effects The dermatological reactions easily lend themselves to such classification

In the skin pruritus has been reported following the administration of acetylsalicylic acid aminopyrine antibiotic agents atropine codeine emetine the mercurials the opium derivatives phenobarbital and the sulfonamides

Acneiform furunculoid and erysipelas like eruptions may be due to the use of adrenocorticotrophic hormone bromides chloral hydrate iodides oils and tars

Eczematous eruptions can be caused by local anesthetic drugs antibiotic agents arsphenamine atabrine chloral hydrate ephedrine formalin the mercurials procaine and quinine

Erythema multiforme like responses have been noted in patients sensitive to acetophenetidin antibiotic agents antipyrine the barbiturates the iodides phenolphthalein the salicylates and the sulfonamides

The bromides iodides salicylates and sulfonamides may cause erythema nodosum like eruptions

Fixed eruptions have followed ingestion of acetophenetidin antipyrine arsphenamine Atabrine atropine acridine bismuth cinchophen emetin mercury phenacetin salicylates and sulfonamides and injection of gold salts

Purpuric eruptions have been seen to follow the administration of arsphenamine the barbiturates the carbamides ephedrine guanidine the iodides the mercurials the salicylates the sulfonamides and thiouracil

The drugs which may cause contact dermatitis are too numerous to list If we wish to consider oxygen as a drug then its administration at high levels to premature infants interferes with proper metabolism of the sulfhydryl group of respiratory enzymes leading among other things to retrolental fibroplasia This too must then be termed a drug induced disorder

The disorders caused by antibiotic agents may be allergic or non allergic in type They have been adequately reviewed by Rentchnick (26) and

Schundel (27) Briefly it can be said that there is no known allergic disorder that they cannot induce or mimic

Allergists are equally familiar with the many manifestations of steroid administration or withdrawal

This brief review does not discuss more than one per cent of the subject of drug induced disorders The problem faced by any reviewer is not what to include but what to omit

We are living during times when it is more important than it ever was for the physician to know every aspect of the clinical manifestations of the disorder being treated Allowing for the natural variation of patients from each other any deviation from the natural classical course of recovery or else concurrent appearance of any other type of disorder however classical should lead the physician to suspect the therapeutic agents used

ular effects

ave been at

follow up

studies for months and sometimes for years should be part of the patient's therapeutic program

Atopic individuals appear to be prone to drug reactions and in them the least allergenic drugs should be prescribed and to them the closest observation given

Every patient reactive or non reactive should have available a list of drugs ingested applied or injected so that future reactions can either be avoided or else ascribed to the true causative agent Only by some such method can the great number of drug induced disorders be diminished and the patients present and future welfare safeguarded

SUMMARY

The classic reactions to drugs include (a) the toxic effects as seen with controlled doses of curare (b) secondary effects as vitamin deficiencies following antibiotic medication (c) idiosyncrasy as when barbiturates cause excitement and antihistaminic agents result in urticaria (d) intolerance as iodism

appar
repor
tion
the site as the initial injection

The typical allergic reactions previously known as 'atopic' are characterized by mucous membrane edema smooth muscle spasm the serum sickness like syndrome urticaria angio edema and various dermatidites

During the last decade eleven new types of reactions are with increasing frequency being reported

A number of drugs as polymyxin are now known to be histamine releasing in type These in hyperhistaminic patients cause the so called hista

minic reaction. There is a genetic type of sensitivity as seen in Negroes given Primaquine. In these no previous exposure or sensitization period is necessary. The three types of collagen diseases namely systemic lupus erythematosus, polyarteritis nodosa and thrombotic thrombocytopenic purpura have apparently followed the use of hexamethonium, hydralazine, dilantin, thiourea, phenylbutazone and antibiotic agents.

Selective hemotoxic effects are beyond doubt known to follow aminopyrine, phenylbutazone, antergan, tripeleminamine hydrochloride, acetanilid, antithyroid and antibiotic agents.

Lower nephron nephrosis has consistently followed the use of trimethadione and paramethadione. Neurotoxic reactions can be caused by chlorpromazine in general and in particular by streptomycin and dihydrostreptomycin as well as by reserpine.

Hepatotoxic reactions may be caused by Thorazine, thiouracil and methimazole and rarely isonicotinic acid hydrazide. Fuadin and sulfadiazine may cause a myocarditis while cardiac function may be changed by quinidine.

any deviation from the natural classical course of recovery or else the concurrent appearance of any other type of disorder however classical should lead the physician to suspect the therapeutic agent used. Every patient should have available a list of drugs used so that future reactions can be avoided or ascribed to the true causative substances.

RÉSUMÉ

Les réactions classiques aux médicaments comprennent

- a) Les effets toxiques comme ceux observés pour des doses contrôlées du curare
- b) Les effets secondaires comme les avitaminoses après l'administration d'antibiotiques
- c) Les idiosyncrasies dans les cas par exemple où les barbituriques provoquent un état d'excitation et les substances antihistaminiques de l'urticaire
- d) Des phénomènes d'intolérance comme l'iodisme et le quinisme qui apparaissent à la suite de l'administration de ces médicaments à des doses inférieures à la normale

La réaction de Jarisch Herxheimer se produit parfois après un usage excessif d'agents antimicrobiens qui libèrent de grandes quantités de toxines bactériennes. Semblent aggraver l'état du malade.

On signale l'apparition du phénomène de Schwartzman chez un enfant mort à la suite d'une administration de pénicilline et aussi l'apparition d'un phénomène d'Arthus lorsque les injections d'un médicament sont répétées à l'endroit même de la première injection.

Les réactions typiquement allergiques et connues autrefois sous le nom d'« atopiques » sont caractérisées par l'œdème des muqueuses, le spasme des muscles lisses, un syndrome semblable à la maladie du sérum, l'urticaire, l'œdème angio-neurotique et les dermatites diverses.

Durant la dernière décennie on a signalé onze nouveaux types de réactions médicamenteuses dont la fréquence va en augmentant.

Le pouvoir libérateur d'histamine de nombreuses substances comme la polymyxine est connu. Ces substances provoquent ce que l'on nomme réactions histaminiques.

Il existe un type génétique de sensibilisation observée chez les noirs traités à la primaquine. Ces réactions se manifestent sans qu'une exposition préalable ou une période de sensibilisation soient nécessaires.

L'apparition des trois types de maladies du collagène: le lupus érythémateux généralisé, le purpura thrombocytopénique et la polyartérite noueuse a été observée après traitement par l'hexaméthonium, l'hydralazine, la dilantin, la thio urée, la phenylbutazone et les substances antibiotiques.

On sait de façon certaine que des effets hématotoxiques sélectifs surviennent parfois à l'administration d'aminopyrine, de phenylbutazone, d'antergan, de tripelénamine, d'acétanilide, de substances antithyroïdiennes et d'antibiotiques.

On a observé et on a imputé des néphroses à l'emploi de la triméthadione et de la paraméthadione.

Des réactions neurotoxiques peuvent être dues à la chlorpromazine et plus particulièrement à la streptomycine, la dihydrostreptomycine et aussi à la reserpine.

La thiorazine, la thio uracil, le méthimazole et plus rarement l'hydrazide de l'acide iso nicotinique peuvent provoquer des phénomènes hépatotoxiques.

La fuadine et la sulfadiazine peuvent causer des myocardites alors que la quinidine, l'amide procainique et les préparations à base de rauwolfia peuvent amener des troubles de la fonction cardiaque.

De nombreux médicaments ont un effet pyrogène. Compte tenu des différences de tempéraments existant entre les malades, toute anomalie dans le processus normal de guérison ou l'apparition de troubles si classiques soient-ils, doivent amener le médecin à suspecter l'action possible des substances administrées. Chaque malade devrait disposer d'une liste des remèdes qui lui furent administrés pour pouvoir reconnaître ses réactions ainsi que les médicaments qui sont contre indiqués.

ZUSAMMENFASSUNG

Klassische durch Medikamente hervorgerufene Reaktionen

a) Toxische Wirkungen wie sie durch kontrollierte Dosen von Curare hervorgerufen werden

b) Sekundäre Wirkungen wie Vitaminmangel nach Verabreichung von Antibiotici

c) Idiosynkrasie in denjenigen Fällen in denen zum Beispiel Barbiturate eine Exzitation und Antihistaminsubstanzen eine Urticaria hervorrufen

d) Intoleranz Phänomenen z. B. gegen Jod und Chinin das sogar bei unter normalen Dosen auftritt

Die Jarisch Herxheimer Reaktion tritt bisweilen nach exzessivem Gebrauch von antibakteriell wirksamen Substanzen auf die durch Freisetzen grosser Bakterientoxinmengen den Zustand des Kranken zu verschlimmern scheinen

Man berichtet über das Auftreten einer Schwartzmann Reaktion bei einem infolge von Penicillin Applikation verstorbenen Kind sowie über die Erscheinung des Arthus Phänomen wenn man an der Injektionsstelle weitere Injektionen von Medikamenten folgen lässt

Die typischen allergischen und bisweilen als atopisch bekannten Reaktionen sind charakterisiert durch ein membranöses Ödem Spasmen der glatten Muskulatur ein Syndrom ähnlich der Serumkrankheit Urticaria neurotisches Angio-Ödem und verschiedene Dermatiden

eine Exposition oder Sensibilisierungsperiode vorhergehen muss

Die 3 Typen der Bindegeweberkrankungen der Lupus erythematoses generalisatus die Purpura thrombocytopenica und die Polyarteritis nodoa scheinen nach Behandlung mit folgenden Substanzen aufzutreten Hexamethonium Hydralazine Dantrolene Thiourea Phenylbutazon und antibiotische Substanzen

Man weiss sicher dass selektiv hämotoxische Wirkungen nach der Gabe von Aminopyrin, Phenylbutazon Anterganchlorhydrate Triptelennamin Acetanilid und an thyreoiden und antibiotischen Substanzen zu Tage treten

Man beschrieb Nephrosen die nach der Verwendung von Trimethadion und Paramethadion auftraten und damit in Zusammenhang gebracht wurden

Neurotoxische Reaktionen können allgemein durch Chlorpromazin besonders durch Streptomycin Dihydrostreptomycin und auch durch das Reserpin hervorgerufen werden

Thorazin Thiouracil Methimazol und seltener Isonicotinsäurehydrazid können hepatotoxische Erscheinungen provozieren

Fuadin und Sulfadiazin können Myocarditiden verursachen Auch können Chinidin Procainamid und Rauwolfia Präparate Herzfunktionsstörungen herbeiführen

Viele Medikamente erzeugen Fieber Berücksichtigt man die Konstitutionsunterschiede der Kranken so sollen alle Anomalien des normalen Heilungsvorganges oder das Auftreten von klassischen Störungen besonders den Arzt an die mögliche Wirkung verabreichter Substanzen denken lassen Jeder Kranke sollte eine Liste der ihm verabreichten Medikamente haben, um im folgenden seine Reaktionen auf eventuell verursachende Medikamente zurückführen und die bei ihm kontra indizierten Medikamente erkennen zu können

RESUMEN

Las reacciones clásicas a las drogas incluyen. (a) la acción tóxica como la provocada por el curare (b) efectos secundarios como la deficiencia vitamínica que aparece luego de las medicaciones antibióticas (c) fenómenos de idiosincrasia como la excitación causada por los barbitúricos o la urticaria por los

antihistamínicos (d) fenómenos de intolerancia como los provocados por dosis mínimas en el iodismo o cinchonismo

La reacción de Jarisch Herxheimer se observa como consecuencia del uso abusivo de antibióticos que conducen a la liberación de grandes cantidades de toxinas bacterianas la reacción de Shawrtzman ha sido indicada en el caso de un niño que falleció como consecuencia de una inyección de penicilina y el fenómeno de Arthus cuando se efectúan varias inyecciones de una droga en el mismo sitio

Las características de las reacciones alérgicas típicas llamadas anteriormente «atópicas» son edema de las mucosas espasmo de la musculatura lisa síndrome tipo enfermedad del suero urticaria edema angioneurotico y varias dermatides Durante la última década han sido señalados once nuevos tipos de reacciones con incidencia creciente

Algunas drogas como la polimixina se han demostrado ser histaminoliberadoras y provocan la llamada reacción «histamínica» en algunos pacientes Hay un tipo de sensibilidad que se observa en los negros que reciben primaquina para el que no es necesaria una exposición previa Los tres tipos de enfermedades del colágeno lupus eritematoso poliarteritis nodosa y púrpura trombocitopénica han sido producidos aparentemente como consecuencia del uso de hexametonium hidralazina Dilantin tiourea fenilbutazona y agentes antibióticos

No hay duda que la aminopirina fenilbutazona Antergan clorhidrato de tripelenamina acetanilida y agentes antibióticos pueden producir efectos hemotóxicos El uso de trimetadiona y parametadiona ha provocado consistentemente nefrosis Clorpromazina estreptomycin dihidroestreptomycin y reserpina han sido la causa de reacciones neurotóxicas Thorazina tiouracilo metimazol y mas raramente la hidrazida del ácido nicotínico pueden provocar efectos hepatotóxicos La Fuadina y la sulfadiazina pueden provocar miocarditis y la función cardíaca puede ser alterada por la quinidina procaina y preparaciones de Rauwolfia

Muchas drogas tienen acción píretica

Sin dejar de tener en cuenta las diferencias entre un paciente y otro cualquier desviación del curso normal de mejoría o la aparición de nuevos tipos de desórdenes deben hacer sospechar la acción del agente terapéutico usado Cada paciente debería poseer una lista de las drogas que ha recibido de manera de poder evitar futuras reacciones

REFERENCES

- 1 WALLMAN (I S) *Med J Australia* 2 903 1957
- 2 WEIL (M H) and SPINK (W W) *J Lab & Clin Med* 50 501 1957
- 3 NELSON (B) and BRASLOW (C) *Arch Derm & Syph* 68 328 1955
- 4 HALPERN (B N) et al *J Allergy* 29 1 1958
- 5 RIVERA (J V) et al *Am J Trop Med* 5 863 1956
- 6 DIXON (F J) *J Allergy* 25 487 1954
- 7 ROSENBLUM (S A) *Ann Allergy* 15 621 1957
- 8 GUTMAN (M J) *Harefuah* 44 151 1953
- 9 DALE (H) *Brit Med J* 2 281 1948
- 10 LANGDELL (R D) et al *JAMA* 166 346 1958
- 11 HALPERN (B N) *Ciba Symposium on Histamine* J and A Churchill London 1956

- 12 HALPERN (B N) and BRIOT (M) *Acta Allergologica* 3: 168 1953
- 13 HALPERN (B N) MUSSO (F) and NEVEI (Th) *Brit J Pharm & Chem* 10
223 1955
- 14 PATON (W D M) *Pharm Rev* 9 269 1957
- 15 CODE (C I) *Am J Physiol* 127 71 1939
- 16 GEIGER (W B) et al *Proc. Soc. Exp Biol & Med* 92 793 1956
- 17 WAALLES (P) et al *Proc Soc. Exp Biol & Med* 95 479 1957
- 18 FISCHER (H K) and DLYN (B M) *Am J Med Sc* 232 504 1956
- 19 TALBOOT (J H T) and FERRANDIS (R M F) *Collagen diseases* Grune and
Stratton New York 1956
- 20 LARGE, North Carolina M J 18 9 1957
- 21 CHURG (J) and STRAUSS (L) *Am J Path* 37: 277 1951
- 22 ALLEN (A C) *The Skin* St Louis C V Mosby 1951
- 23 CALLAHAN and BURRELL, *Am Pract & Digest Treat* 8 1766 1957
- 24 REZENIAOFF (P) and WELLS (M) *Trans New York Acad Sc* 11 233 1956
- 25 FALK (M S) and NEWCOMBER (V D) *JAMA* 141 21 1949
- 26 RENTCHENICK (P) *Antibiotica et Chemotherapia Progr* 1 96 179 Basel B
Harger 1954
- 27 SCHINDEL, Springfield Illinois Charles C Thomas 1957

A PROPOS DES SYNDROMES CLINIQUES ET DU MÉCANISME DE L'ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE

par

G BICKEL

(Clinique médicale Hôpital Cantonal Genève)

A la suite des exposés « up to date » présentés par MM. Brown et Samter nous nous bornerons ici à quelques remarques générales concernant d'une part la prévention des accidents d'allergie médicamenteuse d'autre part le rôle de la posologie et des sensibilisations de groupe dans la genèse de ces accidents.

En ce qui concerne la *prévention* nous ne nous étendrons pas sur le fait aujourd'hui souligné de toutes parts que tout médicament aussi inoffensif qu'il paraisse en substance est un poison en puissance et qu'il n'en existe aucun qu'il s'agisse de produits anti-infectieux, diurétiques, anti-névralgiques ou tranquillisants qui ne puisse devenir responsable de la mort non seulement d'un ou plusieurs malades mais aussi de sujets bien portants. Aux divers mécanismes agressifs aujourd'hui élucidés il s'en ajoutera certainement de nouveaux et divers auteurs suisses (Zollinger, Moeschlin, Gsell, Miescher) ont récemment démontré que la phénacétine considérée par de nombreux pharmacologues comme l'un des plus anodins parmi les calmants de la douleur était en réalité responsable par l'action irritante qu'elle exerce sournoisement sur les reins d'un nombre impressionnant

de la thérapeutique de plus en plus indispensable

Abstraction faite de la stricte observation des indications thérapeutiques, on dispose aujourd'hui en vue de prévenir les accidents d'allergie médicamenteuse de deux mesures principales : d'une part l'adjonction d'un antihistaminique de synthèse aux produits connus pour l'exceptionnelle fréquence de leurs effets allergisants d'autre part l'administration conjointement aux médicaments dont l'emploi paraît indispensable chez des sujets qu'on sait sensibilisés à leurs effets d'une dose appropriée d'A. C. T. H. ou d'un dérivé de la cortisone.

En plus de ces mesures protectrices il nous a paru avantageux, pour

éviter ou retarder l'apparition des processus de sensibilisation en general de preferer toutes les fois que cela parait possible la *voie d'administration digestive* aux voies d'administration parenterales. On sait que Richet lors qu'il decrivit il y a soixante ans le choc anaphylactique experimental fut vivement intrigue par le fait que ce phenomene ne se produisait que lorsque la sensibilisation etait realisee par voie parenterale tandis que l'ingestion des proteines etrangeres responsables de l'anaphylaxie ne provoquait meme aux doses les plus massives ni la sensibilisation de l'animal ni le declenchement du choc chez l'animal sensibilise. Il en conclut que la mu queuse intestinale constituait une barriere protectrice soit parce qu'elle provoquait l'inactivation des proteines sensibilisantes soit parce qu'elle etait infranchissable a leur fraction anaphylactisante.

Ce probleme dont Richet ne put apporter la solution definitive fut ulterieurement repris par son fils qui demontra avec la collaboration de Guy Laroche et de Saint Girons au cours d'une serie de recherches sur l'allergie alimentaire que la sensibilisation par voie d'ingestion etudiee avec le blanc d'œuf et le lait n'etait nullement irrealisable mais qu'elle exigeait des quantites d'antigene plusieurs centaines de fois plus elevees que celles agissant par voie parenterale. Cette importante constatation trop longtemps tombee dans l'oubli doit etre retenue par les therapeutes. C'est pour cette raison que la phenoxypenicilline administree par voie orale aux doses de 400 000 a plusieurs millions d'unites par jour ne pro voque que tres rarement la sensibilisation des malades. Aussi merite t elle du fait de son extraordinaire innocuite de se substituer aux injections parenterales en vue du traitement de la presque totalite des etats infectieux penicillino sensibles. Elle constitue pour la meme raison la medication prophylactique de choix des infections streptococciques. Il importe toutefois de savoir que la penicilline utilisee par voie orale si son action sensibi lisatrice est pratiquement insignifiante est neanmoins susceptible de declen cher des complications allergiques ou meme des accidents anaphylactiques severes chez les sujets sensibilises par son administration parenterale anterieure. Ce n'est la d'ailleurs qu'un motif de plus a l'administration de la penicilline par voie orale.



On n'est essentiellement occupe jusqu'ici lors de l'etude du mecanisme de l'allergie medicamenteuse du role d'ailleurs primordial de la cons titution chimique des medicaments. Apres avoir appris grace aux travaux de Landsteiner que non seulement les proteines mais aussi certains corps possedant la structure physio chimique des cristalloides etaient doues de proprietes allergisantes on s'efforça de discerner dans la formule complexe de nos medicaments modernes le radical chimique responsable de l'al lergie. La connaissance de ce radical generalement inactif par lui meme etait essentielle a l'etude des composants humoraux et tissulaires suscep tibles en se combinant avec les antigenes incomplets de leur conférer leurs proprietes allergisantes. Elle etait non moins indispensable a l'iden tification des divers territoires dans lesquels s'effectue le choc de l'anti

gene ■ de l'anticorps de même qu'à l'étude des facteurs susceptibles de déterminer cette localisation

En opposition avec le rôle primordial accordé à la constitution chimique de l'allergène on ne s'est que peu occupé jusqu'ici de la *posologie* la plus apte à sensibiliser les malades. Diverses observations nous ont toutefois démontré que ce facteur ne devait pas être sous-estimé en pratique. S'il est certain que la posologie *declenchante* ne présente qu'une importance mineure les accidents allergiques pouvant être provoqués par des quantités infimes du produit auquel le malade s'est sensibilisé il nous paraît non moins évident que les doses élevées *sensibilisent* plus facilement que les petites doses.

Nos premières observations dans ce domaine datent de 1945 époque à laquelle nous avons pu nous persuader à l'occasion de nos premiers essais de traitement des thyrotoxicoses par les antithyroïdiens de synthèse que les accidents d'agranulocytose — manifestation allergique la plus couramment observée avec ces produits — étaient notablement moins fréquents avec le *méthyl thiouracil* qu'avec les autres dérivés de la thiourée. Cette plus grande innocuité du méthyl thiouracil tient apparemment au fait que ce médicament déploie sa pleine efficacité à doses relativement faibles ne dépassant dans la règle pas 250 mg par jour et que ces petites doses sont vraisemblablement beaucoup moins aptes à jouer le rôle actif d'antigène que les quantités plus fortes nécessaires avec les autres produits. Ainsi s'explique que les premiers cas d'agranulocytose au méthyl thiouracil aient été observés chez des sujets ayant reçu les doses anormalement élevées et certainement inutiles de 800 mg (Pindborg) et 1200 mg (Lundbaeck) de méthyl thiouracil par jour. C'est probablement pour la même raison qu'on a observé une diminution notable de la fréquence des agranulocytoses dues au classique thiouracil (Astwood) depuis qu'on a abaissé la dose d'attaque de ce médicament de 2 g à 12 g puis successivement à 800 et même 600 mg par jour.

Les mêmes constatations se répètent lorsqu'on étudie l'action sensibili-

une autre spécialité renfermant 500 mg d'aminopyrine par dose. Cette remarquable innocuité d'un produit dont on consomme annuellement en Suisse plus d'un million de doses ne peut guère s'expliquer que par sa faible teneur en pyrimidon.

Peut-être en est-il de même de la *penicilline* dont les propriétés allergisantes reconnues par les premiers auteurs qui l'utilisèrent sur une grande échelle furent attribuées tout d'abord à diverses impuretés difficilement séparables de l'antibiotique lui-même. De fait la présence des manifestations allergiques cutanées était appelée à diminuer au fur et à mesure que s'accroissait le degré de purification du produit. L'accalmie ainsi réalisée ne fut toutefois que de courte durée les incidents allergiques devant par

la suite augmenter à nouveau de fréquence au point de frapper aujourd'hui 10 p 100 environ des sujets traités par la pénicilline. Si cette recrudescence tient avant tout à ce que les sujets recevant l'antibiotique de façon prolongée ou en cures répétées sont chaque année plus nombreux, il importe peut-être aussi de tenir compte du fait que la posologie aujourd'hui appliquée est de dix à cent fois plus élevée que celle considérée comme normale il y a quinze ans lors des premières applications cliniques de la pénicilline.

Un second élément dont le thérapeute ne saurait jamais assez tenir compte est celui de la *fréquence grandissante des sensibilisations croisées* en raison desquelles un sujet peut se montrer plus ou moins fortement allergique à un produit qui lui est administré pour la première fois. La sensibilisation ne constitue en effet pas une réaction spécifique à un médicament donné, mais bien une réaction spécifique à un antigène déterminé, un antigène qui peut être commun à des médicaments doués non seulement de propriétés biologiques et thérapeutiques différentes, mais aussi de propriétés chimiques très diverses.

Étudiée tout d'abord avec les sulfamides, le phénomène de sensibilisation croisée se révéla fort complexe. Alors que certains sujets paraissent demeurer indéfiniment sensibles à un seul sulfamide, il en est d'autres qui, après s'être sensibilisés à tel d'entre eux, par exemple au sulfathiazol, se révèlent par la suite sensibles à la sulfapyridine et à la sulfadiazine, ceci tout en demeurant réfractaires à l'action allergisante de la sulfanilamide. Toutes les combinaisons paraissent possibles dans ce domaine et ce n'est que peu à peu que l'on est parvenu à préciser les radicaux chimiques qui, comme les groupes hydroxyl, carbonyle et amino, sont les plus aptes à fonctionner comme haptènes.

Parmi ces sensibilisations de groupe, l'une des plus fréquemment rencontrées est celle qui s'exerce tout à la fois vis-à-vis des anesthésiques locaux, des sulfamides et de certaines pénicillines depot, dont l'effet antibiotique prolongé est dû à l'adjonction de procaine. Nous avons observé en particulier à plusieurs reprises des réactions anaphylactoides générales chez des sujets qui, après avoir été traités localement par des poudres sulfamidées ou par des onguents à base de Benzocaïne (éthyl aminobenzoate) de Panthesine (diéthylsuccinyl aminobenzoate) ou d'un anesthésique local dérivé de l'acide para-aminosalicylique, reçurent ultérieurement, en raison d'une infection dont le peu de gravité ne justifiait pas toujours cette mesure, une injection de procaine pénicilline. Les sensibilisations croisées les plus imprévues sont susceptibles de se manifester et nous avons assisté récemment à une crise anaphylactique de haute gravité chez un sujet qui, atteint de manifestations allergiques sévères à l'acide para-aminosalicylique (PAS), avait reçu à titre de médication antiallergique une injection intraveineuse de Phenergan. Les deux produits, bien que présentant à première vue une formule de constitution très différente, comportent néanmoins l'un et l'autre un groupe amino lié à un noyau benzenique. Plus récemment encore nous avons observé quelques heures après la prise initiale de 1 mg de Hynex (sulfanilamido-méthopyridazine) chez un sujet jadis sensibilisé à la sulfadiazine, l'apparition d'un exanthème allergique fébrile. Ces quelques exemples suffisent à montrer combien le praticien, lorsqu'il prescrit un médicament nouveau aussi bien que lorsqu'il utilise un produit dont les propriétés allergisantes sont connues, doit être constamment sur ses gardes et prêt à intervenir.

RÉSUMÉ

En présence de l'accroissement incessant des accidents d'origine médicamenteuse auxquels viennent de s'ajouter les néphrites interstitielles de la phénacétine récemment décrites en Suisse il est devenu urgent de mettre un frein à l'usage abusif d'une foule de médicaments anti-infectieux, antineuralgiques et tranquillisants.

Parmi les tentatives visant à prévenir l'effet allergisant des produits dont l'emploi est inévitable il importe de signaler que la sensibilisation aux médicaments synthétiques modernes si elle est essentiellement conditionnée par la présence de certains radicaux chimiques dépend également dans une certaine mesure du mode d'administration du médicament la voie digestive étant d'une façon générale moins allergisante que la voie parentérale.

Un autre facteur souvent méconnu est celui de la posologie. Alors que la dose déclenchante de la réaction allergique ne présente qu'une importance mineure l'action sensibilisante est d'une façon générale d'autant plus marquée que le médicament est administré à doses plus élevées. C'est ainsi que les agranulocytoses de l'aminopyrine et du méthylthiouracil relativement fréquentes lorsque la posologie quotidienne dépasse 800 mg sont extrêmement rares lorsqu'elle reste inférieure à 300 mg.

La notion de sensibilisation de groupe prend d'autre part une importance grandissante du fait que le praticien rencontre de plus en plus fréquemment des sujets allergiques à un produit qui leur est administré pour la première fois. La sensibilisation ne constitue pas une réaction spécifique à un médicament donné mais bien une réaction spécifique à un antigène déterminé, antigène qui peut être commun à des produits doués non seulement de propriétés biologiques et thérapeutiques différentes mais aussi de propriétés chimiques très diverses. Quelques exemples nouveaux sont donnés à l'appui de cette notion.

SUMMARY

In face of the constant increase of drug induced disturbances to which can be added the interstitial nephritis due to phenacetin recently described in Switzerland it has become an urgent matter to put a curb on the undue use made of a number of anti-infectious, anti-neuralgic and sedative remedies.

Among the attempts made to prevent the allergenic effects of unavoidably employed substances one should point out that sensitization to modern synthetic remedies although its essential condition is the presence of certain chemical radicals also depends to a certain extent on their way of administration generally the digestive way proves to be less allergenic than the parenteral one.

1g

■

n

1

cial are relatively common for daily doses above 800 mg and extremely rare for doses remaining under 300 mg

Besides the notion of group sensitization gains a greater importance as the physician more frequently meets with subjects allergic to drugs administered to them for the first time

Sensitization does not consist of a specific reaction to a certain drug but of a specific response to a determined antigen this antigen may be common not only to other substances having different biological and therapeutic properties but also very different chemical ones

Some new examples are given to support this conception

ZUSAMMENFASSUNG

Wegen der ständigen Zunahme von medikamentös bedingten Zwischenfällen zu denen auch die in der Schweiz jüngst beschriebene interstitielle Nephritis durch Phenazetin gehört wurde es notwendig die missbrauchliche Verwendung einer Umzahl von antiinfektiosen antineuralgischen und Beruhigungsmedikamenten zu bremsen

Unter den Versuchen einen allergisierenden Effekt von unbedingt notwendigen Produkten zu verhüten ist es wichtig zu erwähnen dass die Sensibilisierung gegenüber den modernen synthetischen Medikamenten sofern durch die Anwesenheit gewisser chemischer Radikale bedingt auch zu einem gewissen Grade von der Verabreichungsweise des Medikamentes abhängt der digestive Weg ist im allgemeinen weniger allergisierend als der parenterale

Ein anderer wenig bekannter Faktor ist die Posologie (Lehre von den Mengen in denen die Medikamente verabreicht werden) Wenn die auslösende Dosis für die allergische Reaktion auch nur von geringer Bedeutung ist so ist die sensibilisierende Wirkung eines Medikamentes im allgemeinen umso stärker je grösser die verabreichte Dosis ist Daher sind Agranulozytosen durch Aminopyrin und Methyl Thiouracil extrem selten bei Tagesdosen unter 300 mg während sie recht häufig bei Dosen über 800 mg täglich auftreten

Andererseits nimmt die Gruppensensibilisierung immer mehr an Bedeutung zu was dazu führt dass der Praktiker immer häufiger allergische Per-

chen Unterschieden sondern auch verschiedener Chemie gemeinsam vorkommen kann Zur Stütze dieser Behauptung werden einige neuere Beispiele angeführt

RESUMEN

En vista de la creciente frecuencia de casos de intersticial nefritis causada por el uso de medicamentos, se ha considerado necesario frenar el uso abusivo de una gran cantidad de fármacos anti-infecciosos, antineurálgicos y sedantes.

al uso abusivo de una cantidad de remedios anti infecciosos antineuralgicos y tranquilizantes

Entre las precauciones destinadas a prevenir el efecto alergizante de productos de uso indispensable conviene señalar que si bien la sensibilización está condicionada esencialmente por la naturaleza química depende también, en cierta medida de la vía de administración De una manera general la vía digestiva es menos alergizante

Otro factor a menudo descuidado es la posología En efecto la dosis desencadenante no tiene gran importancia pero en cambio la acción sensibilizante es más marcada cuando la dosis es alta Así por ejemplo las agranulocitosis producidas por la aminopirina y el metil tiouracil son relativamente frecuentes cuando la dosis diaria sobrepasa los 800 mg pero son sumamente raras con dosis inferiores a 300 mg

El concepto de sensibilización de grupo toma una importancia mayor día a día debido a que se encuentran con mayor frecuencia casos de sensibilización a productos administrados por la primera vez al paciente Se trata de una reacción específica no al medicamento sino a un antígeno determinado que puede ser común a sustancias cuyas propiedades biológicas terapéuticas y aun químicas son diversas El autor cita algunos ejemplos en apoyo de esta concepción

BIBLIOGRAPHIE

- ASTWOOD (E B) J Amer med Assoc 122, 78 81 8 mai 1943
 BICKEL (G) Sixieme Journée Thérap clinique Gene e 1955 11 36
 GELL (O) v RECHENBERG (H D) et MIESCHER (P) Dtsche med Wschr 82 1673 1676 et 1718 1726 27 sept et 4 oct 1957
 KRACKE (R R) Amer J Clin Path 2, 11 30 j nv 1952
 LUNDBAEK (K) Ugesk f Laeger 107 253 55, 22 mars 1945
 MIESCHER (P) SCHNYDER (V) et KRECH (U) Schweiz med Wschr 88, 432 437 3 mai 1958
 MIESCHLIN (S) Schweiz med Wschr 87, 123 127 9 fevr 1957
 PINDBORG (S) Ugesk f Laeger 107 421 423 31 mai 1945
 ZOLLINGER (H O) Schweiz med Wschr 85 746 747 30 juill 1955

INSECT ALLERGY

A COMMON CAUSE OF HAY FEVER AND ASTHMA

by

Samuel M FEINBERG M D

Alan W FEINBERG M D and Jacob J PRUZANSKY Ph D

(Allergy Clinic and Allergy Research Laboratory Department of Medicine
Northwestern University Medical School Chicago Ill)

We have reason to believe that allergy to insects next to pollen and fungus spores is a common seasonal allergy in temperate climates and perhaps the most important cause of respiratory allergy in subtropical and tropical regions. Our belief is based not on the sporadic or occasional effect of insect stings nor on the exposure to scales or hairs from insects in the air. Rather it is predicated on the much more continuous and greater exposure to the dust from the soil and vegetation which contains the pulverized material of dead insects. Before we present the evidence for this thesis we will briefly refer to some previous allusions to insect allergy.

Allergic reactions and anaphylactic shock from insect stings are the phenomena called to mind to the average physician or lay person when one speaks of insect allergy. A large part of the literature on insect allergy deals with such reactions. It cannot be denied that such allergy is important particularly since fatalities are not uncommon. In the United States there occur annually a number of fatal anaphylactic reactions from the stings of various species of bees. Indeed such allergies are among the oldest described. The oldest of these is a hieroglyphic account on the tomb of King Menes of Egypt which indicates that he died from the sting of a wasp or hornet in -641 B C (1).

Insects have also been incriminated as the inhalant causes of allergy either in special regions or during special restricted periods of the year or as a result of special or occupational exposure. These reports have included allergy to May the United States aphid locust (8) bedbug (9) house fly (10) and cockroach (11) sewage filter flies (13) bee (inhalant) (14) and mites (15). Some of these and other articles concern individual case reports. Our own work which

we wish to describe here takes the attitude that everybody is exposed to dusts of a variety of insects a large part of the year and that a large proportion of the allergic population suffers from such allergy. Before we can present figures and facts let us first outline the criteria required to incriminate any substance or group of substances as a causative agent in allergy.

CRITERIA FOR A SUBSTANCE TO BE CONSIDERED AS A CAUSE OF INHALANT ALLERGY

- 1 The source of the allergen must be present in the area in sufficient quantity and should be capable of being carried by the wind. If possible the actual allergenic substance should be demonstrated to be present in the air in sufficient concentration to be responsible for symptoms.
- 2 Fluctuation in exposure should be compatible with fluctuations in the allergic symptoms.
- 3 The suspected allergen should show whealing skin reactions in a special group of allergic individuals and not in other allergic persons nor in non allergic persons.
- 4 There should be a tendency to skin reaction to other antigens of a related biologic nature.
- 5 Reaginic antibodies should be demonstrable by passive transfer in non allergic subjects and non sensitized sites should not react to same concentrations of antigen as the sensitized site.
- 6 The potentiality of the substance as a cause of clinical allergy should be demonstrable either by the production of symptoms on experimental exposure of mucous membranes (eye nose bronchi) to the allergen or by the production of systemic reactions after injection.
- 7 Systematic injections of the antigen should result in a diminution of the allergic symptoms.

Admittedly not all of the above criteria can be always met in every instance particularly when the alleged allergen involves relatively recent experience. The following material describes our experiences with insect allergy keeping in mind the above criteria.

DO OBSERVATIONS FULFILL CRITERIA?

CRITERION 1 The top soil contains numerous arthropods as well as other forms of animal life (16). Low vegetation and other plants sustain large numbers and varieties of insect forms. Of necessity these insects when dead and disintegrated constitute a portion of the dust carried in the atmosphere and inhaled. Such dusts are of course virtually impossible to identify morphologically. Specific insect antigens in the dust and soil have not been demonstrated thus far immunologically in preliminary trials.

CRITERION 2 In the vast majority of patients (323 out of 400) reacting on skin test with insect antigens the symptoms occurred either in summer months or were aggravated during the summer. About 85 per cent had

nasal symptoms 40 per cent asthma while a few had atopic dermatitis or conjunctivitis only. The seasons varied but could comprise any period including April to November. In those allergic also to molds it was not possible to attribute directly any clinical symptoms to insect allergy since either could occur at the same time. It could be argued of course that for the same reason one could not ascribe mold allergy any more than insect allergy as a cause in these cases. In spite of these difficulties in 43 per cent of the insect reactors with seasonal symptoms the seasonal pattern could not be explained on molds (because they did not react to them) or on pollens (because the pollen season did not cover the season of symptoms). Only another seasonal agent (insects) could complete these seasonal patterns. For example a woman having hay fever from April to November reacted to ragweed (August and September) and grass pollen (June and July). Since there were no tree pollen reactions nothing other than insect antigens could explain the early symptoms and since there were no mold reactions only insect antigens could explain the symptoms in the latter part of the season. A man having asthma from May to October and reacting to ragweed pollen (August and September) could justifiably be classed as a case of clinical allergy to insects when he gave positive skin tests with the latter. A child reacting to house dust and insects but having hay fever only during June, July and August could not have his seasonal pattern explained on the house dust sensitivity.

It is understandable that the seasonal pattern would become less apparent the warmer the climate. At the same time the probabilities are that in sub

Benaim Pinto (17) who found a very high percentage (66 %) of insect reactors in Caracas, Venezuela.

Further evidence that an air borne allergen may be a cause in seasonal cases in our regions in those who have positive skin reaction to insect dust are as follows. Such patients improve in filtered air in very arid climates or on a sea voyage. They have less symptoms when there is little wind or dust.

CRITERION 3 The vast majority of skin reactions to insect extracts occurred in those who have respiratory allergy. Very rarely were reactions obtained in those patients who had urticaria, gastrointestinal allergy or no allergic complaints. Most of the reactions were wheals obtained on scratch test. It is true that some of the crude insect antigens contain a considerable amount of histamine or a histaminelike substance, the highest amounts of which were found in cricket. However these amounts were not sufficient to produce a false reaction on scratch tests. In intradermal testing all the insect extracts can be trusted to be devoid of false reactions at concentrations of 1:100,000. In concentrations of 1:10,000 occasional

false reactions are produced while in 1:1000 concentrations most of the insect extracts will give positive tests

CRITERION 4 The majority of patients who reacted to one species of insect reacted to a number of others (18). Sometimes as in the case of bee sting allergy the reactions were confined to more closely related species. The matter of cross reactions is a very complicated one and no attempt will be made to make an analysis of it here.

CRITERION 5 In the early stages of our experience we showed that such insect reactors had transferrable antibodies. In further work we have attempted to study relationships of insect antigens by cross neutralization with passive transfer. At this point it suffices to say that transferrable antibody was demonstrated in every instance in the blood of patients having good reactions on scratch tests with insect antigens.

CRITERION 6 We have not subjected our patients to the inhalation or other artificial exposure to insect antigens. However during the course of desensitization we have occasionally encountered systemic reactions from the sensitizing dose.

CRITERION 7 Since the results of desensitization mainly depend on subjective interpretation it is difficult to evaluate the effects even when one is dealing with an individual antigen (such as grass or ragweed pollen). It is obvious that it becomes increasingly more difficult to evaluate the results when several antigens are used and particularly in that 57 per cent group where the role of insect allergy cannot be separated. But up to date we have had a sizable group in whom desensitization has shown to produce effects which give credence to the role these insect antigens play in the causation of allergy. Such benefits have been seen in the following groups: (1) New patients whose pollen treatment alone could not account for the season of their relief. (2) Patients of the same type previously treated by others without insect antigens. (3) Patients whose allergy to insects could not be positively established on the basis of their seasonal pattern who were previously treated by us and others without the use of insect antigens.

INSECT ANTIGENS CLINICAL CONSIDERATIONS

The selection of insects for the preparation of antigens for testing and therapy was predicated primarily on two considerations: the likelihood of exposure to such insect or closely related one and the availability of the raw material. Some of the insects could be obtained commercially, but most of them were only procurable through state or Federal agencies such as Department of Agriculture or U. S. Public Health Service. Because of the constant shifting pattern of insects available the testing was not the same on all patients. The following insects (or other animal species) were included in our tests: silk (pupa and cocoon), ant pupa, house fly, grasshopper, cricket, melon fly, Mediterranean fruit fly, mosquito (*Aedes aegypti*), mosquito (*Culex*), aphid, mites, honey bee (also wasp, hornet, bumble bee, etc.), caddis fly, Mayfly, oriental fruit fly, mushroom fly,

oriental rat flea moth cockroach daphnia cicada earth worm and others

For desensitization we originally used silk pupa extract or Mayfly. In the last 3 years we have employed an insect mixture usually consisting of extracts of the following silk pupa ant pupa Daphnia Mayfly and house fly

In some instances we have used different mixtures or the extracts of individual insects. Until more conclusive information is obtained from our studies and perhaps those of others on antigenic relationships of insects the choice for testing and treatment will of necessity depend on our general ideas of exposure on the results of the skin tests and the available sources of insects for the preparation of extracts

For clinical work the insect extracts were prepared in the following manner. The insects were obtained fresh or live and placed in deep freeze then dried in vacuum oven. The small insects were extracted with ether while the large insects were first ground before ether extraction. The ether was poured off and the insect material dried. Further grinding of the partially defatted material was followed by a second ether extraction. The defatted dry powder was then extracted with a glycerine buffered saline solution using the ratio of 5 gms of powder to 100 ml of extracting fluid. After mechanically shaking for 24 hours the material was filtered and then run through a Seitz filter. This stock solution was used for scratch tests and as a basis for dilution for intradermal testing and treatment. Intradermal tests were usually made with 1:100,000 or 1:10,000 (on the

tion

IMMUNOLOGICAL FINDINGS

The necessity for studying antigenic relationship between different species of insects is obvious. The insects used for this study were chosen on the basis of previously demonstrated whealing skin reactions in man, close taxonomic relationship between some forms, more distant relationship between others, and availability of adequate amounts of material (19). The insects selected were silk pupa (*Bombyx mori*) cricket (*Acheta domestica*) German cockroach (*Blattella germanicum*) Mayfly (Ephemeroptera) and fly (*Phormia regina*). After defatting the dry powder was extracted with saline in ratio of 1:10. After 24 hours or shaking the extract was cleared by centrifugation, merthiolate added and frozen.

Antiserum was prepared by injecting rabbits with 4 ml of the 1:10 extract in Freund's adjuvant. Bleedings were begun at the end of 4 weeks and if indicated a second antigen injection was given at that time. Sera of good precipitation titer were pooled from the periodic bleedings.

Hemagglutination and hemagglutination inhibition were carried out with the tannic acid technique of Boyden as modified by Stavitsky (20). In performing the inhibition experiment 4 agglutinating doses of the serum were preincubated with graded dilutions of the antigen followed by the addition of coated cells. Since the stock extracts of the antigen fre

quently produced spontaneous agglutination or lysis a 1:100 dilution was used for coating the sheep cells. When the agglutinating titer of each serum was determined against sheep cells coated with each extract extensive cross reactions were noted. However only with the homologous extract was there a marked inhibition of agglutination. On the other hand cross reactions were inhibited by a wide variety of extracts.

The triangle plate technique of Jennings and Malone (21) was used in agar diffusion studies. Each extract showed more than one band, cricket showing 4 and cockroach 6. When two extracts were used in different compartments there was usually an additional light and diffuse arched zone joining the two agar depots. Although such a phenomenon is ordinarily regarded as an identity reaction the interpretation here was confused by additional findings. Heterologous rabbit antiserum and even normal rabbit serum of adult and two-week old rabbits gave similar results. Although a number of possibilities—such as the presence of isoagglutinins or other natural antibody—present themselves as an explanation of this phenomenon further work needs to be done to explain it.

Passive transfer neutralization studies have been made to a limited extent and are now proceeding on a more extensive scale.

Fractionation and purification of insect extracts are in progress.

SUMMARY

Our experience indicates that disintegrated substance of insects in the soil and vegetation constitutes an antigenic dust producing numerous cases of asthma and hay fever. This report is based on approximately 400 cases of respiratory allergy whose symptoms were due entirely or in part to such insect allergy. In substantiation of our claims we have complied with the following criteria necessary to incriminate these substances: 1. The omnipresence of the source has been demonstrated.

Produced on injection. 6. Desensitization has been accomplished.

A large variety of insect extracts have been studied clinically. A smaller group was subjected to cross neutralization studies with passive transfer and hemagglutination and gel diffusion studies. The findings thus far indicate that there are common antigens in a wide variety of insects as well as specific antigens. Further work is proceeding particularly along lines of fractionation and purification.

RÉSUMÉ

L'expérience nous a appris que les débris d'insectes se trouvant dans le sol et dans la végétation forment une poussière antigénique responsable de nombreux cas d'asthme et de « rhume des foin ».

Cette étude est basée sur l'observation d'environ 400 cas d'affections aller-

giques respiratoires imputables totalement ou partiellement à l'allergie par insectes

Pour appuyer ce que nous avançons et pour pouvoir incriminer de façon certaine les poussières d'insectes nous nous sommes imposé les règles suivantes

- 1 La présence des poussières a été dans tous les cas reconnue
- 2 Aux variations d'exposition ont correspondu des variations de symptômes
- 3 Des réactions cutanées urticantes ont été obtenues chez certains sujets et pas chez d'autres
- 4 La présence d'anticorps réagins a été établie
- 5 Des réactions généralisées ont été obtenues par injections
- 6 La désensibilisation a été réalisée

Une grande variété d'extraits d'insectes a été étudiée du point de vue clinique. Quelques uns de ces extraits ont été étudiés quant à leurs pro-

nombre d'insectes et des antigènes particuliers à certaines espèces

D'autres travaux sont en cours plus particulièrement sur les questions de purification et de fractionnement

ZUSAMMENFASSUNG

* in der
bilden

Diese Veröffentlichung basiert auf der Beobachtung von ungefähr 400 allergischen Affektionen der Atemwege die ganz oder teilweise einer Allergie gegenüber Insekten zuzuschreiben sind

den Insektenstaub mit
haben wir uns folgende

- 1 Gegenwart von Staub wurde in allen Fällen bestätigt
- 2 Veränderungen der Exposition gingen mit Veränderungen der Symptome einher
- 3 Urtikarische Cutanreaktionen konnten bei gewissen Personen erzielt werden bei anderen aber nicht
- 4 Das Vorhandensein von reagierenden Antikörpern wurde festgestellt
- 5 Systemische Reaktionen konnten durch Injektionen erzielt werden
- 6 Eine Desensibilisierung konnte verwirklicht werden

Vom klinischen Standpunkt aus wurde eine grosse Varietät von Insektenextrakten studiert. Einige dieser Extrakte wurden wiederholt durch eine passive Übertragung die Beobachtung einer Hamagglutination und eine Diffusion in Gel medium studiert.

Unsere Versuche zeigten dass es bei einer grossen Zahl von Insekten gemeinsame Antigene gibt andererseits aber auch Antigene die spezifisch für bestimmte Arten sind

Wentere Arbeiten werden derzeit ausgeführt die sich eingehend mit Fragen einer Reinherstellung und Fraktionierung befassen

RESUMEN

Nuestra experiencia indica que los restos de insectos forman un polvo alergénico responsable de numerosos casos de asma y fiebre de heno. El presente estudio se basa en aproximadamente 400 casos de alergia respiratoria debidos enteramente o en parte a este tipo de alérgeno. Nuestras conclusiones se basan en los siguientes hechos: 1. La presencia del alérgeno ha sido comprobada en todos los casos. 2. La exposición al alérgeno está directamente vinculada con las fluctuaciones de los síntomas. 3. En algunos casos se han podido obtener reacciones cutáneas. 4. Se ha podido demostrar la presencia de reaginas. 5. Por inyección del alérgeno se han provocado reacciones constitucionales y 6. Se ha podido llevar a cabo la desensibilización.

Una gran variedad de los extractos de insectos ha sido estudiada clínicamente y con algunos extractos se han efectuado ensayos de neutralización cruzada en pruebas de transferencia pasiva y de difusión en gel. Los resultados parecen indicar que hay un antígeno común a una gran variedad de insectos y además antígenos particulares de cada especie. Actualmente se continúan realizando trabajos especialmente sobre la purificación y fraccionamiento de estos alérgenos.

REFERENCES

1. WADDELL (L. S.) *Egyptian Civilization: Its Sumerian Origin and Real Chronology and Sumerian Origin of Egyptian Hieroglyphics* p. 60. Luzak and Co. London, 1930.
2. FOGLEY (K. D.) *Asthma Due to the Mayfly*. *Am. J. M. Sc.* 178: 338, 1929.
3. PARLAYO (S. J.) *The Sand Fly (Caddis Fly) as an Exciting Cause of Allergic Coryza and Asthma. II. Its Relative Frequency*. *J. Allergy* 1: 307, 1930.
4. GAILLARD (G.) *The Aphid—An Insect Allergen*. *J. Allergy* 21: 386, 1930.
5. URBACH (E.) and GOTTLIEB (P. M.) *Asthma from Insect Emanations: Report of a Case Due to Moths*. *J. Allergy* 12: 485, 1941.
6. KERN (R. A.) *Asthma Due to Sensitization to a Mushroom Fly (Aphrochaeta agatica)*. *J. Allergy* 9: 604, 1938.
7. JAMIESON (H. C.) *The House Fly as a Cause of Nasal Allergy*. *J. Allergy* 9: 274, 1938.
8. FRANKLAND (A. W.) *Locust Sensitivity*. *Ann. Allergy* 11: 445, 1953.
9. STERNBERG (L.) *A Case of Asthma caused by the Cuckoo, Luctularius M. J. and Rec.* 129: 622, 1929.
10. SHIELDON (J. M.) and JOHNSON (J. H.) *Allergy to Beetles (Coleoptera)*. *J. Allergy* 12: 493, 1940-41.
11. WAT (K. D.) *Water Flea Sensitivity: Case Report*. *J. Allergy* 12: 495, 1940.
12. WITTICH (F. W.) *Allergic Rhinitis and Asthma Due to Sensitization to the Mexican Bean Weevil (Zabrotes subfasciatus Boh.)*. *J. Allergy* 12: 42, 1940.
13. ORDMAN (D.) *Sewage Filter Flies (Psychoda) as a Cause of Bronchial Asthma*. *South African M. J.* 20: 32, 1946.
14. ELIIS (R. V.) and AHRENS (H. G.) *Hypersensitivity to Air Borne Bee Allergen*. *J. Allergy* 3: 247, 1932.

- 15 ANCONA (G) *Atma Eptemica da Ederuloides ventricosus* (sez med) 30 45 1923
- 16 United States Department of Agriculture *Insects in the Yearbook of Agriculture*
Washington D C 1952 U S Government Printing office
- 17 BENAIM PINTO (C) *Personal Communications*
- 18 FEINBERG (A R) FEINBERG (S M) and BENAIM PINTO (C) *Asthma and Reactions from Insect Allergens I Clinical importance* J Allergy 27 437 1956
- 19 PRZANIASY (J) FEINBERG (A R) SCHICK (C) and FEINBERG (S M) *Antigenic Relationships in Insect Fractions* Proc Soc Exp Biol and Med 97 312 1958
- 20 STRAUSS (A B) *Micromethods for the Study of Proteins and Antibodies I Procedure and General Applications of Hemagglutination and Hemagglutination Inhibition Reactions with Tannic Acid and Protein Treated Red Blood Cells* J Immunol 72 360 1954
- 21 FRANKO (R H) and WALON (F) *Rapid Double Diffusion Precipitin Analysis* J Immunol 72 417 1954

RESPIRATORY ALLERGY TO INSECTS OF THE ORDER OF TRICHOPTERA

by

HOWARD OSGOOD M D

(Allergy Clinic Buffalo General Hospital Buffalo N Y)

Respiratory symptoms due to allergic sensitivity to various species of insects have been reported in the past many of such instances being of quite local character. Such a special situation exists at the head of the Niagara River where it forms the outlet of Lake Erie in the United States. In this area insects of the order of Trichoptera (Caddis Flies) are extremely abundant during the summer. Because the Cities of Buffalo New York and Fort Erie Ontario Canada are situated along the borders of the Niagara River a large human population is exposed to these insects and allergic individuals not infrequently become sensitive to them.

The Trichoptera are aquatic insects all of their life cycle except the adult stage is spent in the water. They frequent flowing streams having a

mouth organs. After pupation and metamorphosis the adult fly rises to the surface and takes to wing. Both sexes fly ashore where mating takes place in the adjacent foliage. The female flies back to the water and lays her eggs the male dies ashore.

around in the foliage and in

flies form dense swarms extending two or three kilometers along the shore and up to a kilometer inland. At such times the flies may be as thick in the air as snow flakes in a winter storm.

The adult flies do not bite. Their wings are covered with microscopic hairs which are easily dislodged. On the land the dead flies become desiccated and powdered. The hairs and powdered bodies float in the air and it is these particles which when inhaled induce allergic sensitivity and cause respiratory symptoms in sensitized persons. These emanations are entirely innocuous to normal persons even on intense exposure.

The respiratory symptoms produced in persons allergic to the flies are similar to those of hay fever nasal obstruction sneezing and rhinorrhoea.

conjunctival irritation and lachrymation cough and bronchial asthma. The nasal and eye symptoms are often marked and the asthma is often very severe

The flies do not wander far from the water and the hairs are not airborne more than eight or ten kilometers from the River. For this reason a person sensitive to these flies can secure almost complete relief from their symptoms by going inland ten or twelve kilometers

Direct skin tests with an extract of the whole fly yield immediate wheal type reactions in persons allergic to the Trichoptera. Specific skin sensitizing antibodies (reagins) are demonstrable in the sensitive patient's blood serum by the Prausnitz Kustner method. Positive conjunctival and nasal tests are obtained with both wing hairs and body particles. Typical respiratory symptoms can be induced at any time by the deliberate inhalation of the dried emanations

Treatment by successive injections of increasing doses of an extract of the whole fly yields satisfactory results comparable to similar treatment with pollen extracts in hay fever patients

I have so treated fifty seven patients sensitive to the Trichoptera. In ten of these patients the insects were the primary or major cause of their allergic symptoms. In the remaining 47 patients these insects were a contributing cause of symptoms

An interesting observation in my experience is the fact that an appreciable number of patients sensitive to the Trichoptera also yield positive skin tests to two other orders of insects namely to the Lepidoptera (butterflies and moths) and to the Ephemera (May flies)

Another puzzling observation is that certain allergic patients yield positive skin tests to the Trichoptera although they live in regions where they are not exposed to these insects so far as is known but are exposed to the Lepidoptera

Whether these skin reactions noted in these two observations indicate the existence in a patient of separate specific sensitivities to the three different orders of insects or are evidence of an antigenic relationship between the three orders is a matter which requires further study

SUMMARY

Respiratory symptoms due to allergic sensitivity to insects is rather uncommon. For this reason it has seemed of interest to report the local occurrence of allergic sensitivity to flies of the order of Trichoptera in the region of the Niagara River

Because of the location of two cities on the river a large human population is exposed to their emanations and cases of allergic sensitivity to them are not infrequent.

A description of the insect and of its habits is presented. The symptoms and treatment are outlined and the possible relationship between sensitivity to the Trichoptera and to certain other orders of insects is discussed.

RESUME

Il est rare de constater des cas d'allergie due à la sensibilité aux insectes. Pour cette raison il a semblé digne d'intérêt de signaler l'apparition locale de cas de sensibilisation à des insectes du genre des Trichoptères.

Niagara

Des poils microscopiques détachés de leurs ailes et des particules desséchées de leurs corps flottent dans l'air à l'instar des pollens et peuvent être inhalés.

Du fait de l'existence de deux grandes villes batiées au bord de cette rivière il se trouve qu'une population importante est exposée à ces poussières organiques et que des cas de sensibilisation à leurs allergènes ne sont pas exceptionnels.

Une description de l'insecte et de ses mœurs est faite. Les symptômes et le mode de traitement sont indiqués et les relations possibles entre la sensibilisation due aux Trichoptères et celles dues à certaines autres espèces d'insectes sont discutées.

ZUSAMMENFASSUNG

Symptome der Atemwege die durch eine allergische Überempfindlichkeit Insekten gegenüber bedingt sind sind ziemlich ungewöhnlich. Aus diesem Grunde schien es von Interesse über ein lokales Auftreten einer allergischen Überempfindlichkeit Fliegen der Trichoptera Art gegenüber in der Gegend des Niagara Flusses zu berichten.

Diese Insekten entwickeln sich im Wasser. Während des Sommers sind sie im geflügelten reproduzierenden Stadium in extrem reichlicher Menge entlang der Ufer des Niagara Flusses vorzufinden. Mikroskopisch kleine Härchen ihrer Flügel und getrocknete Partikelchen ihrer toten Körper schwimmen wie Pollen in der Luft und können so eingeatmet werden. Da zwei Städte an dem Fluss liegen ist eine zahlreiche Bevölkerung diesen Einflüssen ausgesetzt und Fälle einer allergischen Überempfindlichkeit ihnen gegenüber sind nicht selten.

Es wird eine Beschreibung dieses Insektes und seiner Gewohnheiten gegeben. Die Symptome und die Behandlung wird skizziert und die möglichen Ähnlichkeiten dieser Überempfindlichkeit den Trichopteren gegenüber mit der anderen Insektenarten gegenüber werden diskutiert.

RESUMEN

Los trastornos respiratorios provocados por alergia a insectos son bastante poco frecuentes. Por esta razón el autor ha creído de interés señalar la incidencia local de manifestaciones provocadas por moscas del orden Trichoptera en la región del río Niagara.

Estos insectos se reproducen en el agua y son sumamente abundantes en verano. En esa época el aire contiene a la manera del polen pelos microscópicos provenientes de las alas y partículas de los cuerpos muertos de los insectos. Dado que hay dos ciudades sobre el río existe una importante población expuesta a estos factores alérgicos y los casos de sensibilidad a ellos no son raros.

Se presenta una descripción del insecto y de sus hábitos. Se describen los síntomas provocados y el tratamiento y se discute la posible relación entre la sensibilidad a insectos del orden Trichoptera y de otros órdenes.

SPUTUM IN ASTHMA CHEMICAL AND IMMUNOLOGIC CONSIDERATIONS (*)

by

SAMUEL C BUKANTZ M D

(From the Allergy Research Laboratory Jewish Hospital of St Louis)

Bronchial asthma is a syndrome or symptom complex characterized by paroxysms of dyspnea and wheezy breathing of variable duration and infrequently terminating in fatalities during the attack. Although a great many etiological factors contribute to the triggering of the attacks of bronchial asthma and one cannot look upon the syndrome as a single disease entity there is a strong possibility that the cellular physiologic and biochemical abnormalities of the paroxysm are common to all bronchial asthma. One such abnormality is the subject of the present communication the mucus which accumulates intrabronchially almost exclusively in cases of intrinsic bronchial asthma. The asthmatic syndrome is divisible essentially into an extrinsic form in which identifiable and environmental factors either inhaled ingested or injected may provoke attacks of bronchospasm and edema of the bronchial mucous membranes while the intrinsic variety is characterized by these phenomena in addition to the accumulation of large amounts of viscid mucus which may plug the major portions of the respiratory bronchioles throughout both lungs. In part our conception of the existence of a form of asthma produced almost entirely by bronchospasm in contrast to a form marked by intrabronchial plugging with mucus results from our experience with the many many experiments performed with guinea pigs. The classical anaphylactic phenomena which have formed so useful a tool in the investigation of the phenomena of hypersensitivity as it occurs in the guinea pig is essentially an extraordinary degree of bronchospasm and edema of the submucous tissues of the bronchi

overdose of pollen or mold or the ingestion of a simple chemical compound

() Supported by Grant N H 1752 of the United States Public Health Service

like aspirin to which the patient may be sensitive, occurs so rapidly that the physiological disturbance is surely one of bronchospasm and edema such as that which occurs in the guinea pig and a few post mortem studies support this view. It is highly probable however that prolonged asthma in the human even when a recognizable extrinsic factor is operative and we do not have sufficient data to establish what prolongation of time is required may be associated with intrabronchial accumulation of a thick mucus which complicates the bronchospasm and edema of the vascular tissues. An exquisite example of this was manifested by a nine year old female admitted to St. Louis Children's Hospital in a state of extreme asthma occurring within an hour following the injection of a very large amount of penicillin to which she subsequently proved sensitive. The penicillin had been administered by her pediatrician as a part of his management of an existing attack of asthma probably however, provoked by ragweed pollen sensitivity. Twenty four hours after the first injection of penicillin and about ten hours following a second given at the time of admission she exhibited marked mediastinal and subcutaneous emphysema and was so critically ill that the chest service felt it necessary to perform a tracheostomy and mediastinotomy. At the time of the performance of the tracheostomy a moderate amount of characteristically thick viscid acellular homogeneous mucus as aspirated from the trachea and on examination contained very many eosinophiles. The child although desperately ill for several days subsequently went on to make a slow but uneventful recovery. On several later occasions during the course of skin testing and hyposensitization therapy with weed pollens and mixed air borne molds she developed brief episodes of asthma immediately following the injection of the allergen lending incontrovertible support to the diagnosis of extrinsic asthma. This case is briefly reported simply to indicate that even a completely extrinsic asthmatic syndrome may within a very short time of its onset be complicated by the presence of thick intrabronchial mucus.

The major portion of this report will deal with the chemistry of this mucus but always in relation to the abnormal physiology of the respiratory tract which may be responsible for and in turn affected by the mucus accumulation. Many experimental studies in the past have explored the relationship between mucus production and such phenomena of the respiratory tract as ciliary activity such studies have been nicely reviewed by Gordonoff in his treatise on the physiology and pharmacology of the expectoration process. His own experiments and those of others reveal that the intrabronchial accumulation of the stringy mucus almost always was followed by a decline in ciliary activity and his monograph suggests that the reverse is also true i.e. that the slowing up of ciliary activity may in itself frequently be followed by the intrabronchial accumulation of mucus. Both phenomena that is

- 1 The secretion of mucus and

- 2 The performance of ciliary activity

are related to other physiological parameters also reviewed by Gordonoff such as

- 3 The resorption capacity of the alveoli and lung tissue and

- 4 The digestion of secretions which accumulate in the lung

- 5 A certain number of experiments have already been performed on

these physiological phenomena as well as on the motor phenomena which are concerned with the total expiratory and expectorant process in the lungs. There is still considerable controversy regarding many of these physiological processes however because of criticism concerning the quantitative techniques which were used in the various measurements made. Nevertheless Gordonoff concluded his concept of the physiological expectoration process after his very careful and extensive analysis of all of the physiological experimental work which had preceded the publication of his monograph in the following way:

The viscous scanty secretion due to secreting activity of the mucous membrane glands is first of all diluted and liquified. The secretion which becomes fluid is in part resorbed. The part which is not easily eliminated can be made resorbable through the digestive capacity of the lung parenchyma. The solid particles which still are present migrate by means of the kinetic energy of the respiratory air from the alveoli to the bronchioles to the smaller bronchi and finally to the largest bronchi from where they are either coughed up or migrate out by means of the cilia. Every morning since the breathing becomes stronger after arising large secretion clumps migrate upwards without a cough stimulation where they are either swallowed or spit up or coughed out. With older people the respiratory activity is not as strong and because of this there occurs the tendency toward bronchitis.

Thus in Gordonoff's review and in his summary of the expectoration process the disposition of the viscous mucus plays an important part in his physiological conceptions. His conception still makes good sense despite which there has been very little done and in fact, Gordonoff himself goes into no detail at all regarding what must be a fundamental key to an understanding of the entire process—the chemistry of the mucus itself and its relation to normal and diseased states.

The composition of sputum results not alone from mucus production by various glands which line the tracheo bronchial tree but also by contributions from

- 1 Other epithelial cells lining the respiratory tract
- 2 Infection and end products of bacterial metabolism and their injurious effect on cells and
- 3 The end results of the allergic inflammatory stimulus resulting in the appearance of excessive amount of the chemical substance or substances and cellular elements typical of such inflammation.

Thus in this conception the sputum is not regarded as a pure epithelial secretion of a single cell entity but a composite material the most important element of which however may be the mucus.

In addition there are surely special genetic influences which predispose certain human subjects to the development of intrinsic asthma. These genetic influences may be reflected in production of abnormal secretion by any of the cellular elements involved or development of abnormal cellular physiologic mechanisms involving enzyme systems which may be concerned with the disposition of respiratory mucus under normal circumstances.

In any case it is quite in order to begin someplace in the attack and in

was felt that certain rewarding data might result from initial chemical analysis of the whole sputum before applying the refinements of physico chemical and immunochemical techniques which will inevitably be required. Thus our interest in the chemistry and immunological aspects of the sputum especially when derived from asthmatics, is merely the opening phase of what must be a multi disciplinary attack on the problem of bronchial asthma. These initial studies are concerned with those cases of the asthmatic syndrome marked by the intrabronchial accumulation of characteristic thick gummy viscid mucus. While this has long been recognized as a characteristic defect of intrinsic (or infective) asthma it is by no means confined to this syndrome and may frequently be encountered in other chronic diseases of the respiratory tract. The extraordinary degree to which such mucus may obstruct airways is quite evident on examination



FIG 1 — Gross specimen of lung of patient who died in an acute asthmatic attack. The forceps are holding a stretched strand of the homogeneous acellular bronchial mucus which literally filled the bronchial tree. (Courtesy of Merle E Sherr M D Charleston West Virginia)
(From Bukantz and Berns Studies with Sputum, I J of Allergy 29 29 43 1958)

of the lungs of patients who have died in asthmatic attacks. Figure 1 illustrates a gross specimen of such a patient.

At about the same time as our studies were initiated Werner published an extremely extensive study of the glycoproteins derived from mucus epithelium and epithelial secretions throughout the body. His section on the respiratory tract reviewed the rather meager data on the chemistry of respiratory secretions which preceded his own work. For example Muller had in 1901 applied a complex purification procedure to sputa collected

from patients suffering from various kinds of bronchopulmonary disease containing id hydro by paper chromatography the presence of galactose in this material All of three specimens obtained by Werner from a person suffering with acute bronchitis contained hexosamine galactose fucose and traces of mannose Neither sulfate ester groups nor hexuronic acid were found in any of the specimens There were no unusual features on amino acid chromatography of one of the sputum specimens except for the possible presence of increased amounts of threonine and phenylalanine The latter finding prompted Werner to hypothesize that these particular amino acids might be involved in conjugation with the polysaccharide moiety although he did not venture an opinion as to the nature of such bonds Neither Werner nor Muller made any observations on the biologic activity of their preparations although Werner had recognized that the basic structure of the glycoprotein of epithelial

possibility that blood group substance itself might be responsible for the viscosity of sputum. Our earlier work was concerned with the initial purification procedures and the analytical techniques which were employed in pilot studies. Our first communication published in *The Journal of Allergy* for January 1958 described the quantitative techniques employed in an analysis of the combined alcohol precipitates from 28 sputa. Briefly these methods consisted of the precipitation of the individual sputa which were first precipitated at a 65 % final concentration of alcohol and then a 26 G pool of the dried powdery precipitates was prepared. The individual precipitates before pooling were analyzed for carbohydrate, nitrogen, and hexosamine content and Table I represents the range of the consti-

TABLE I
*Range of Constituents in nineteen EtOH
precipitated asthmatic sputa*

100

From Bukantz nd H rns Stud w th Sputum I J urn l of All rgy Volum 29
No 1 P g s 29 to 43 J nuary 1958

tents which were observed in these precipitated asthmatic spura. These chemical data indicate that the major difference between the precipitable material in asthmatic sputum and the purer blood group substance is that the crude ethanol precipitates from sputum were considerably higher in

nitrogen and lower in total carbohydrate and hexosamine. Two dimensional chromatograms of 18 hour 6 normal hydrochloric acid hydrolysates of the alcohol precipitates failed to yield any evidence of distinctive differences among the various sputa and the amino acid patterns were those typically observed with proteins. It was however, of some interest that all of the hydrolysates yielded rather higher concentrations of threonine and phenylalanine than are encountered with similar chromatograms of ordinary protein hydrolysates. This latter finding is in agreement with Morgan's observations with human A, V and O blood group substances. One dimensional chromatograms of 2 hour 2 normal sulfuric acid hydrolysates prepared for carbohydrate analysis showed the presence of galactose, mannose, fucose and hexosamine, the latter not yet having been further identified. Thus the same individual monosaccharides were identified as are found in hydrolysates of blood group substance. The results of chromatographic analysis also revealed that non blood group substance protein is present in the ethanol precipitates. This observation is based upon the demonstration of considerable amounts of the aromatic amino acids (phenylalanine and tyrosine) in the hydrolysates of sputum and the relative absence of these from similar hydrolysates of the purified blood group substances.

The alcohol insoluble residues failed to dissolve readily when rehydrated and there was considerable variation in the degree of viscosity which developed after rehydration. For this reason additional fractionation was attempted and the pepsin digestion-phenol extraction method was selected.

mucus. Our first paper indicated that by the application of these methods we were able to obtain in low yield a viscous water soluble phenol insoluble fraction. The yield of this material on a weight basis was not appreciably greater than that which could be obtained by direct phenol extraction alone. Table II summarized the chemical data which characterized the various sputum fractions which we obtained. It will be noted from this table that only the phenol insoluble fractions (PPI and PPI 50) and especially the 50% alcohol insoluble portion (PPI 50) yield data comparable to that for blood group substance. It is of interest that the ratio of hexosamine to total carbohydrate was little affected by the purifying procedures which suggested that the carbohydrate moiety of the original ethanol precipitate

buffer. By contrast (Figure 2). Although electrophoresis they did move at different rates and mobilities differed from commercial A (hog) and B (horse) purified blood group substances. These data suggested that there might be differences between the blood group substance of commercial animal origin and that derived from asthmatic sputum. A pepsin digested and phenol extracted fraction derived from sputum although extremely active in hemagglutination inhibition (Table III) was nevertheless devoid of anti

TABLE II
Summary of chemical data of sputum fractions

| SAMPLE | PER CENT TN | PER CENT TC | PER CENT MEYUAMINE | RATIO MEK: TC | PER CENT FLUCOSE | PER CENT N ACETYL | RELATIVE VISCOSITY |
|--------------------|-------------|--------------|--------------------|---------------|------------------|-------------------|--------------------|
| CI | 9.8 | 16.9 | 8.3 | 0.49 | 5.14 | 3.7 | — |
| PELOH | 6.5 | 37.1 | 18.0 | 0.49 | 10.0 | 7.5 | — |
| PPI 30 | 8.0 | 31.3 | 18.0 | 0.58 | 6.2 | 8.4 | 1.53 |
| PPI 50 | 3.9 | 31.7 | 20.9 | 0.66 | 10.7 | 8.0 | 1.41 |
| | 5.3 | 39.5 | 22.3 | 0.57 | 16.4 | 10.8 | 2.69 |
| A ¹ (1) | 6.4 | 43.5 | 28.1 | 0.65 | 5.8 | 14.1 | — |
| A ² (2) | 5.9 to 6.4 | 55 to 61 | 30 to 34 | 0.54 to 0.60 | | 9.1 to 11.3 | 1.39 to 1.71 |
| (3) | 5.7 to 6.4 | 42 to 52 | 24.0 to 27.3 | | | 9.6 to 10.7 | 2.80 to 2.86 |
| B (1) | 6.2 | 33.4 | 23.8 | 0.71 | | | — |
| (3) | 4.8 to 4.9 | 53.9 to 55.1 | 20.3 to 22.7 | 0.38 to 0.41 | 6.5 | | |
| O (2) | 5.9 to 6.1 | 56 to 59 | 32 to 34 | 0.55 to 0.57 | 19.7 to 20.2 | 12.5 | 1.47 to 1.63 |

(1) = Washington University analysis of Sharp & Doherty
(2) = Abbott analysis of purified A and B substances
(3) = Viscosity analysis of purified A and B substances
TN = Total Nitrogen
TC = Total Carbohydrate

From Bukantz and Berns Studies

genicity when injected intravenously into rabbits. And in this respect, it resembled purified commercial blood group substance and differed from whole sputum which proved to be quite antigenic.

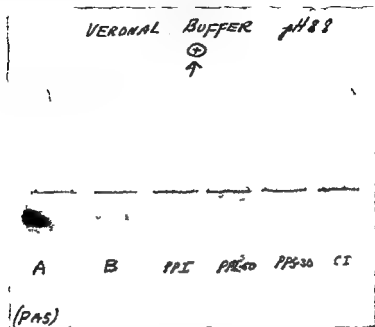


FIG 2 — Paper electrophoregram of A and B blood group substances and sputum fractions stained with periodic acid Schiff reagent. Run for six hours at 350 volts and 4 to 5 Ma.
(From Bukantz and Berns Studies with sputum I J of Allergy 29 29 43 1958)

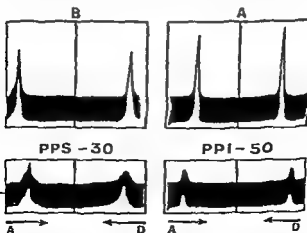


FIG 3 — Free electrophoresis of commercial A and B substances PPS 30 and PPI 50 mobilities respectively 1.51×10^5 , 13.37×10^5 and -0.28×10^{-6} cm/sec/volt
From Bukantz and Berns Studies with Sputum. I J of Allergy 29 29 43 1958

TABLE III
*Determination of blood group activity of sputum fraction
 by inhibition of hemagglutination of A and B cells**

| MCQ ADDED | A CELLS | | | | | | | | | | B CELLS† | | | | | | | | | |
|-------------------|---------|----|----|----|----|----|-----|-----|------|------|----------|--------|---------|----------|-----------|------------|-------------|--------------|---------------|----------------|
| | 100 | 50 | 25 | 10 | 5 | 1 | 0.5 | 0.1 | 0.05 | 0.01 | 0.005 | 0.0005 | 0.00005 | 0.000005 | 0.0000005 | 0.00000005 | 0.000000005 | 0.0000000005 | 0.00000000005 | 0.000000000005 |
| A substance*** | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| B substance*** | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| PPI | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| PPS 50 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| PPS 30 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| PEtOH | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| CI | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Ragweed pollen*** | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Saline | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |

Concentrations of human blood type sera (M. H. Reese) are 2 ml antigen plus 0.2 ml serum diluted on plus 0.1 ml 4 p 100 RBC
 1+ 2+ 3+ 4+ denote complete agglutination; light and no agglutination respectively
 A and B blood group substance activity furnished by Dr. R. T. Smith, Sharp & Doherty
 Quantities of cells designated as protein nitrogen units

These initial observations performed with a pooled preparation of numerous ethanol precipitates were extended by the application of the same immunochemical procedures to individual specimens of asthmatic sputum and bronchial mucus derived from patients suffering non asthmatic

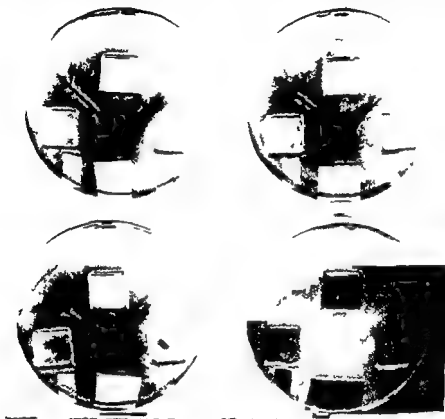


FIG. 4 — Photographs of gel diffusion of sputum from asthmatic subjects type A (RG) (GO) B (PW) O (MJ) vs rabbit antiserum (RARG) to sputum from A subject RG.

diseases. Sputum preparations were prepared sterily and were used to immunize rabbits either in saline suspension or after mixture with Freund's adjuvants. Anaphylaxis was encountered early in the course of immunization and the animals surviving an initial course of injection were bled after having received as little as 17 mg of the sputum solids in 10 intravenous injections. Antisera from these animals (RARG) which had been immunized with sputum from an A subject agglutinated A erythrocytes to high titer. B and O erythrocytes to a lesser degree and produced multiple bands of precipitation in agar gels when diffused against sputa derived

produced no bands with 8 individual human serums as antigens not with soluble extracts of all the bacteria common to the bronchial flora. An incidental finding of considerable interest was the fact that distilled water

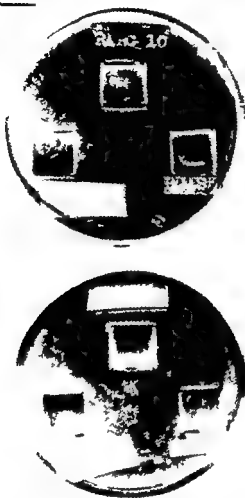


FIG. 5 — Photographs of gel diffusion of RAWG 3 : 8 dilution of A and II lysates paired with homologous sputum RG

lysates of A, B and O erythrocytes yielded precipitate bands in agar gels with RARG and reactions of identity when paired with sputa of O, A or II subjects in all combinations although specific reactions remained for each lysate (Figure 5).

After absorption of A, B, O agglutinins from RARG with corresponding erythrocytes precipitins for the lysates and sputa were of diminished intensity. Arthus skin reactions were elicited in the immunized rabbits

tested with hog and horse blood group substances and homologous sputum antigens. Tests with heterologous sputum antigens are in process. In general rabbits immunized with sputum suspended in Freund's adjuvants in our first courses of immunization failed to develop agglutinins regularly nor did their skin tests become positive. Preliminary studies on the avidity of the rabbit antisera in the agglutination of human erythrocytes indicate that they are at least as avid or more avid than commercial human isoagglutinins employed in the blood group agglutination procedure. This is of course a matter of more than passing interest to the hematologist and very worthy of further exploration.

Blood group substance obtained by purification from whole sputum by the methods previously used by Morgan and Kabat with their material from animal sources failed to immunize rabbits to the production of hemagglutinins when an identical course of immunization with the purified product was carried out. This observation is similar to that previously described by Baer who found that human pseudo mucinous cyst material was wholly antigenic when injected into rabbits whereas the purified material derived therefrom was itself non antigenic though still active as a hapten.

The observations to date have simply scratched the surface and are useful mostly in pointing up the desirability of extending studies on the chemistry and immunochemistry of the sputum from asthmatic subjects. Most students of the asthmatic state are agreed that a genetic factor is of importance in the predisposition to its development and the careful analysis of blood group factors affords an excellent opportunity to study at least one of the important genetic manifestations in relationship to the disease. Furthermore advantage may be taken of the demonstrated antigenicity of the sputum itself to adapt immunological procedures to a more detailed study of the cellular sources responsible for the production of the abnormal material (or the abnormal quantity of a normal material). At the present time for example studies in progress are concerned with the preparation of fluorescein conjugates of various antisera to sputum. These conjugates are being used to label various antigens of sputum in their intracellular location in an immunological nature of the sputum chemical substance.

in the development of techniques and methods of purification which may permit a more precise analysis of the various elements which are involved in sputum production and particularly in the differentiation of normal and diseased states.

SUMMARY

Interest in the chemical nature of bronchial mucus developed in part to ascertain whether differences exist between normal mucus and that asso-

we found that asthmatic sputum contained hexosamine n acetylhexosamine and fucose and was devoid of uronic acids and nucleoprotein. A large part of sputum appeared to be a mucopolysaccharide which could be purified by methods used for isolating blood group substance. Isolated sputum fractions were very active in hemagglutination inhibition and were apparently of broad specificity.

Sterile suspensions of whole sputum were antigenic in rabbits inducing anaphylaxis in some. Antisera were obtained which agglutinated homo-

substance obtained by purification of whole sputum failed to immunize rabbits confirming earlier observations of Baer et al that human pseudo mucinous cyst material was wholly antigenic when injected into rabbits while the purified material derived from it was non antigenic though still active as a hapten.

An extension of these studies is in progress to ascertain the nature of the chemical composition of the sputum the possibility that anomalies exist in such disease states as asthma and the cellular origin of the mucus in normal and diseased states. In these current investigations fluorescein

RÉSUMÉ

Il est intéressant d'établir quelles différences peuvent exister entre le mucus bronchique normal et celui que l'on rencontre au cours de diverses maladies. Il semblait aussi utile d'être renseigné sur les mécanismes physiologiques qui conditionnent l'accumulation des sécrétions bronchiques.

Confirmant les précédentes observations faites par d'autres auteurs sur le mucus épithélial d'origines diverses, nous avons constaté que l'expectoration des asthmatiques contient de l'hexosamine, de la n-acetylhexosamine et de la fucose et ne renferme ni acides uroniques ni nucléoprotéines. Une partie importante de cette expectoration est constituée par un muco polysaccharide que l'on pourrait purifier par les méthodes employées pour isoler les substances des groupes sanguins. Des fractions isolées de l'expectoration exercent une action inhibitrice intense sur l'hémo agglutination et semblent présenter les caractères d'une large spécificité.

Des suspensions stériles de l'expectoration totale ont montré chez des lapins une action antigénique et ont provoqué des réactions anaphylactiques chez certains d'entre eux. Les auteurs ont obtenu des anti sérums doués d'un fort pouvoir agglutinant à l'égard des érythrocytes homologues et hétérologues et produisant de nombreuses bandes de précipitation en milieu gelifié avec des expectorations prélevées chez des asthmatiques du groupe O. A et B. Des lysats provenant des érythrocytes A, B et O produisent des bandes de précipitations avec l'anti serum de lapin sensibilisé avec les expectorations des asthmatiques.

Des substances spécifiques des groupes sanguins obtenues par la purification d'expectoration totale n'ont pu immuniser les lapins. Ces résultats confirment les expériences de Baer et Coll montrant que les substances pseudo mucineuses provenant de kystes humains sont antigéniques lorsqu'on les injecte telles quelles à des lapins alors que purifiées les produits qui en dérivent ne sont pas antigeniques mais ils exercent leurs actions comme haptènes.

Des études sont en cours ayant pour but de déterminer la composition chimique de l'expectoration des anomalies dans les cas d'états pathologiques tels que l'asthme et l'origine cellulaire du mucus tant dans les états normaux que dans les états pathologiques.

Au cours de recherches actuelles nous préparons des conjugués de fluo rescéine avec les globulines isolées de l'antisérum de lapin traité avec l'expectoration totale d'asthmatique et aussi avec les isoagglutinines humaines. Nous employons ces conjugués pour la coloration du tissu pulmonaire prélevé chez des individus normaux et asthmatiques soit en utilisant un cryostat soit des coupes à l'aide d'un microtome à congélation. Les résultats de ces recherches seront rapportés.

ZUSAMMENFASSUNG

Es zeigte sich Interesse bezüglich der chemischen Natur des Bronchialschleimes, um so festzustellen, ob Unterschiede zwischen normalem Schleim und dem Schleim bei verschiedenen Krankheiten bestehen. Man wollte auch kennenlernen, denen die intrabronchiale Übereinstimmung mit den Beobachtungen epithelialen Schleimproben verschiedenen Ursprungs fanden wir, dass das Sputum bei Asthma Hexosamin, Acetylhexosamin und Fucose enthält. Uronsäuren und Nucleoproteine aber fehlen. Ein Grossteil des Sputums scheint aus einem Mukopolysaccharid zu bestehen, das wir mittels der zur Isolierung der Blutgruppensubstanzen verwendeten Methoden rein darstellen konnten. Isolierte Sputumfraktionen hemmen sehr aktiv die Hamagglutination und scheinen von einer breiten Spezifität zu sein.

Sterile Suspensionen des Gesamtsputums sind antigen für Kaninchen und erzeugen bei manchen eine Anaphylaxie. Es konnten Antiseren erzeugt werden, die homologe und agglutinieren und die vielfach wenn sie gegen die Sputa vor Destillierte Wasserlysate von Präzipitationsbänder mit Kaninchen Antisputums Seren. Die aus dem Gesamtsputum rein dargestellten Blutgruppensubstanzen können Kaninchen

antigen waren, wohl aber als Haptene wirkten.

Erweiterungen dieser Studien sind im Gange, um die Natur der chemischen Zusammensetzung der Sputa zu ermitteln, weiters die Möglichkeit von Anomalitäten in Krankheiten wie Asthma festzustellen und den zellulären Ursprung des Schleims bei normalen und kranken Personen kennenzulernen.

Bei diesen laufenden Untersuchungen werden Fluorescein Koppelungen mit den Globulinen der Kaninchen Antisputum Serum und menschlichen Isoagglutininen angestellt und die gekoppelten Antikörper werden zum Färben von normalen und krankhaften Lungengewebe verwendet das entweder im Kryostaten oder mittels der Gefriertrockenmethode präpariert wurde

RESUMEN

El interés en la naturaleza química del mucus bronquial se ha originado en parte para verificar si existen diferencias entre el mucus normal y el producido durante ciertas enfermedades así como para estudiar los mecanismos fisiológicos responsables de su acumulación en los bronquios. El autor ha confirmado la presencia en el esputo asmático de hexosamina, N-acetilhexosamina y fucosa y la ausencia de ácidos urónicos y nucleoproteínas en concordancia con los resultados obtenidos por otros investigadores en mucus epiteliales de distintas fuentes. Ha encontrado también una buena cantidad de mucopolisacáridos que pueden ser purificados con los métodos utilizados para aislar las sustancias antigénicas que determinan los grupos sanguíneos; las fracciones encontradas poseen una especificidad relativa y son muy activas en la inhibición de la hemaglutinación.

Las suspensiones estériles de esputo son antigénicas en conejos y en algunos casos producen fenómenos de anafilaxia. Los antisueros obtenidos aglutinan con un título elevado los globulos rojos homologos y heterologos y producen bandas múltiples en gel de agar cuando se los ensaya contra esputos de pacientes asmáticos de grupo O A y B. Las bandas también se obtienen con los sueros de conejo anti esputo y los dialisados contra agua destilada de globulos A II y O. La sustancia específica obtenida por purificación de los esputos es incapaz de inmunizar a los conejos en confirmación con los resultados de Baer et al. quienes encontraron que el material proveniente de quistes humanos era antigénico para el conejo, no así los productos de purificación del mismo que solamente poseían carácter de haptenes.

El autor se refiere a las investigaciones en curso de ejecución sobre la composición química del esputo, la posibilidad de anomalías en esta composición durante el asma y otras enfermedades y el origen celular de los componentes. Estas investigaciones se están realizando con ayuda de sustancias marcadas con fluoresceína. A tal efecto se utilizan las globulinas del suero de conejo anti esputo y las isoagglutininas humanas cuya fijación se estudia luego en tejidos pulmonares.

REFERENCES

- BUMANTZ, SAMUEL (C.) M. D. and BERNIS, ALINE (W.) A. B. M. T. *Studies in Asthma. I. Initial Observations on the Chemical Nature and Blood Group Substance Content of Asthmatic Sputum*. Journal of Allergy Vol. 29 No. 1 pages 29 to 43 January 1958

(For a complete bibliography of the literature cited)

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was made possible by the invaluable effort of my Research Assistant Mrs. Aline W. Bernis. We are both greatly indebted to Dr. Sam Frankel for his guidance in all the chemical aspects of this work.

RECENT ADVANCES IN THE PSYCHOSOMATIC CONCEPTS OF CLINICAL ALLERGY

by

Hyman MILLER M D and Dorothy W BARUCH Ph D
(University of California Medical School and Wadsworth General Hospital
and V A Los Angeles California)

In 1905 Sigmund Freud (11) published a report under the title "Fragment of an Analysis of a Case of Hysteria". Since then the report has become better known as "The Case of Dora", the name Freud gave to the young girl who provided the clinical material for his report. In the course of

of their affection is lavished on her once more whenever she arouses their

to make in her childhood countered owing to her marriage with an inconsiderate husband who may lavish neither his affection nor his money upon her. In that case ill health will be her one weapon for maintaining her position. It will procure her the care she longs for; it will force her husband to make pecuniary sacrifices for her and to show her consideration as he would never have done while she was well; and it will compel him to treat her with solicitude if she recovers; for otherwise a relapse will threaten. Her state of health will have every appearance of being objective and involuntary—the very doctor who treats her will bear witness to the fact and for that reason she will not need to feel any conscious self reproaches at making such successful use of a means which she has found effective in her years of childhood.

Thus in one brief paragraph Freud has depicted the neurotic needs which lead to psychosomatic illness. It is of interest that he chose a case of clinical allergy as an example; for there is considerable evidence that Dora's respiratory symptoms such as attacks of shortness of breath, spells of spasmodic coughing and hoarseness to the point of aphonia might well fall under this head.

The psychological motivation behind Dora's illness as Freud points out was the need to obtain love from her parents. In other words the child felt that she had been deprived of love. Later David Levy (1937) (22) was to apply the term affect hunger to the striving of the child who feels rejected. Meanwhile Edoardo Weiss (38) in 1922 in his discussion of a case of asthma which he had treated psychoanalytically came to the conclusion that asthma is brought on by fear of separation from the mother that it is actually a manifestation of the striving for love or as Levy put it, a striving to satisfy affect hunger.

French and Alexander (10) in 1941 elaborated on this hypothesis. They agreed that the attack of asthma is set off by the desire for love but that the asthmatic attack also expresses the fear that it will not be forthcoming. They graphically described the asthmatic attack as a suppressed cry for the mother thus recognizing that there is in it an element of emotional repression. Apparently the asthmatic has the need to hide his affect hunger and his fear of rejection both from himself and from his parents.

The question arises: Why should these emotions have to be hidden? The answer lies in the unconscious and seldom recognized anger which the asthmatic feels toward his mother. It is the unconscious fear that this anger will be exposed that dictates the intense emotional repression under which the asthmatic functions.

Many investigators have sought the reason for the anger of the asthmatic toward the mother and have come to the conclusion that it stems from the mother's attitude toward the child. For instance Gerard (1953) (12) in her report on five cases of bronchial asthma which she had treated psychoanalytically speaks of them as being mothered by dependent demanding ungiving mothers. Two of Gerard's mothers said they shook the baby out of crying, another beat him, another said she left him alone until he stopped crying. Miller and Baruch (1948) (26) have observed similar attitudes of maternal rejection by the mothers of asthmatic children. They found also (1950) (27) that despite a realistic basis for anger toward the mother the asthmatic children as opposed to a control group of non asthmatic children sought to hide and disguise their anger. They feared that its discovery would lead to still further rejection of them.

Just as it is often difficult to uncover the anger which the asthmatic feels toward his mother it is difficult to uncover the feeling of rejection which the mother feels toward the asthmatic child. As was shown by Levy (1931) (23) maternal rejection is often disguised behind a reaction formation leading to what he called maternal overprotection. But there remains one group of mothers as described first by Sperling (1950) (14) and later by Abramson (1953) (1) and by Jessner (1955) (17) who apparently deeply love their children. As Jessner says of this group: The asthmatic child assumes a special place in his mother's feelings. She unconsciously regards the child as part of herself without which she feels incomplete. These feelings are derived from her own past. Often she has turned away from or been disappointed in her own mother. But the unconscious need for the mother persists. With the child they repeat the symbiotic relationship with the mother figure. The still active conflict between closeness and distance is transferred to him. The child responds in kind. He feels the wish for closeness and protection and at the same time the drive toward

independence and growth. He feels enveloped and choked by his mother's need to keep him so close. This is often expressed symbolically in his fantasies in the image of a claustrum or womb which is both an inviting shelter and a dangerous trap. For both the mother and child the asthma itself may become a vehicle for the expression of feelings of protection and rejection, surrender and rebellion. This conflict is intensified when the child is with his mother and lessened when he is away from her. To the child the mother's attitude appears to be essentially a denial of him as a separate entity. To him it spells rejection and his response is anger just as anger is the response when the rejection is more direct.

No matter how the anger is engendered in the child or in the child grown into adult it must find an outlet. As Bacon (1936) (3) has shown not only do patterns of neurotic behavior serve this purpose but the asthmatic attack itself is often a disguised expression of hostile aggression. That this holds

They have also found that all the allergic syndromes represent repression of the same three emotional forces which have been discussed: the hunger for love from the mother, the fear of loss of the mother and the anger at the mother.

Why a particular allergic syndrome is used has not yet been determined. Nor are we certain why the repressed emotional forces find somatic expression in allergic syndromes instead of in other psychosomatic illness. Most investigators support Alexander's (1950) (2) hypothesis of a constitutional factor. As allergists we prefer to designate this factor as the allergic constitution.

The allergic constitution is generally considered to be genetically determined. It is accompanied by certain characteristic but abnormal somatic and psychological attributes. Among these somatic attributes is the capacity to produce specific abnormal antibodies (reagents) to proteins commonly found in the diet and the environment. Another is the capacity to react with an abnormal respiratory response such as bronchial asthma to real or imagined threats to the respiratory system. The allergic constitution also appears to carry with it certain emotional reactions which depart from the normal. How far these are genetically determined is still a moot question. For the most part they seem to arise from realities of life experienced by the allergically constituted individual in the climate of maternal rejection. As a result there arises an intense hunger for love, an abject fear of losing the mother and inordinate anger at the mother. As a result there are exorbitant expenditures of both psychic and physical energy in repression of such emotions.

It would seem that with so specific a psychodynamic pattern definite personality types as postulated by Dunbar (1943) (9) would be found among allergic individuals. Other investigators such as Kubie (1954) (19) and Leigh (1953) (21) however, thesis is apt to be misleading. suffering from allergic diseases themselves in personality patterns, behavioral patterns and somatic illness.

patterns vary from individual to individual despite the fact that the same emotional tensions may initiate them. For example the repressive maneuvers of the allergic may vary from an apparent independence that is so aggressive as to make the presence of an underlying dependency seem ridiculous. On the other hand, they may lead to a surrender to illness so abject that it can be figuratively described as a return to the womb. For both diagnosis and therapy it is therefore important that these varying displays of personality be recognized as defenses in order that the underlying true emotional factors are not overlooked.

COI

emotional tensions which set them off

As has been shown the basic yearning of the allergic individual no matter his age (Alexander and Visotsky 1955) (3) is for mother love. As a result (Saul and Lyon 1954) (32) there will be forces at work within the individual pushing him in the direction of regression. He has the hope that by seeking an earlier stage of life he will find the love that he has missed or feels he has missed. It is in these strivings or regression that we may find a clue to the varying choices of somatic and emotional symptoms. The asthmatic syndrome for example may represent as Wolf et al (1950) (41) have demonstrated a protective adaptive reaction determined by the allergic heredity.

It is an attempt to keep some noxious agent out of the respiratory tract and to wash away what is left of it. Saul and Lyon (N D) (32) have added that the threat may not necessarily be to respiration but because of a common physical ontogeny the threat may be to the gastro intestinal tract leading to fear of poisoning. Or by a common psychological ontogeny to any part of the body including the excretory and sexual ones.

The ultimate in regressive wishes of course is to actually return to the womb. But even this pleasant fantasy by those asthmatics whom Deutsch (1955) (8) pertinently calls water babies often becomes frightening. As Bacon (1956) (5) has noted the asthmatic may associate drowning suffocating in a dark confined space and even being eaten up with the fantasy of

or ointment may bring on an exacerbation of eczema to achieve this end. Yet the fantasy of wanting to eat up the mother to scratch with talon teeth fingernails to punish her or to incorporate her may lead to the same sort of skin eruption. The hostile fantasy of the eczematous allergic that he is a dirty baby who will thus punish the mother may also contain the erotic fantasy of bodily contact with the mother.

To recapitulate briefly it may be said that the neurotic individual with an allergic constitution attempts to relieve his tensions achieve homeostasis (Kubie 1948) (20) not only by psychoneurotic patterns of behavior chiefly repressive and regressive but also by patterns of disturbed physiology suited to the era to which regression is desired. These disturbances are the syndromes of clinical allergy.

It may have been noted that the point of view here has been to consider the allergic disturbances as a form of acting out by the body. In other words to treat them as though they were hysterical conversion symptoms an

attempt to relieve emotional tension in a symbolic way. Classically this has meant that such symbolization can be expressed only through the voluntary nervous system both motor and sensory. As Alexander (1950) (2) and Szasz (1951) (36) have pointed out those psychosomatic diseases that are manifested through somatic phenomena mediated only through the autonomic nervous system e.g. psychogenic peptic ulcer should not properly be considered as a symbolic expression of the emotion but its normal physiologic concomitant. They both speak of these as organ neuroses or as partial and specific regressions as opposed to conversion hysteria. Croen (1957) (14) prefers to include both organ neuroses and conversion hysteria under the term "Psychosomatic patterns of abnormal behavior." Stockvis (1937) (35) includes all diseases with either etiologic or otherwise related emotional factors as psychosomatic diseases but follows Halliday (1945) (15) in classifying the organ neuroses as somato neuroses including asthma among them.

It may be said with Alexander (1950) (2) that we live psychosomatically and therefore, as the present authors agree all disease is psychosomatic. It is for this reason that it becomes important to seek the relationships which exist between the psyche and the soma not only for each disease but for each individual who suffers from that disease. In the allergic diseases the authors believe that the initial somatic symptoms are frequently hysterical.

of the infant

In bronchial

under autonomic

control but with a physiologic function respiration which is also partially under control of the voluntary nervous system. One may surmise that the respiratory system is capable of feed back mechanisms between the voluntary and the autonomic nervous system which may go on circularly and indefinitely. Such a possibility is confirmed clinically when one sees that an asthmatic can set off a typical asthmatic attack essentially an autonomic phenomenon with a cough that is wholly voluntary. The asthmatic can also set off an attack by voluntary over ventilation and as Dekker and Groen (1957) (7) have shown by voluntary increase of intrathoracic pressure. Dekker and Groen explain the wheezing respiration during voluntary increase of intrathoracic pressure as due to prolapse of the soft tissues of the trachea and larger bronchi into their lumens producing mechanical obstruction. This does not explain the persistence of the wheezing dyspnea when an asthmatic makes the voluntary effort. The asthmatic continues to wheeze because the original obstruction of the airways has set off an abnormal autonomic response but one that is characteristic for the asthmatic in the face of any real or fantasied threat to the respiratory apparatus. The feedback mechanism which causes the asthma to persist is therefore both

1
1

It is also a psychological syndrome with repression of the emotions. Since the emotions repressed or blocked are those which express dependent regressive needs Alexander (1950) (2) and Szasz (1952) (37) postulate that the parasympathetic nervous system is used to express such blocked energy

The other allergic syndromes are also examples of parasympathetic physiological disturbances but as Grinker (1953) (13) states both voluntary involuntary and parasympathetic sympathetic processes are in constant phasic and cooperative activity. The danger in giving a unidirectional explanation of psychosomatic functioning is further emphasized by our knowledge that under hypnosis the dividing line between autonomic and voluntary functions appears to disappear. This seems to be the case also with certain individuals who have trained themselves so that they can voluntarily control some autonomic functions. Anatomically Magoun (1952) (25) is inclined to recognize in the reticular system of the brain connecting links between the voluntary and the involuntary nervous systems.

Although the various facets of psychosomatic functioning often seem disparate and even unrelated yet there is a basic relatedness in all the conceptualizations in this field a consistency that derives from the modern understanding of the psychodynamics of the human being. In the field of clinical allergy the knowledge of the fundamental relatedness between psyche and soma has enabled many workers to achieve a considerable degree of success with the various types of uncovering psychotherapy which have been attempted in recent years. The principles on which uncovering psychotherapy is based essentially the uncovering of etiologic life experiences and fantasies and their interpretation direct treatment at those emotional components of the allergic diseases as have been here discussed central to which is the mother child relationship.

One wonders why in all of this discussion concerning etiology the father's role has not been considered more critical.

We might exclaim with Dawes (1953) (6) in her discussion of Gerard's cases when she says - to my surprise the fathers were not mentioned by Dr Gerard. But doesn't the father also influence the mother child relationship? Many young fathers are intensely jealous of the baby. They resent it and are openly hostile when the mother cares for the baby. It is as if the father wanted to be the baby himself.

fic

pa

to assume a father role. It fits in also with Grinker's (1953) (13) broader statement that many fathers of today fail to save the child from the possessive and infantilizing role of the mother so that the father is simply not the dominant or co dominant factor in child development or discipline. He cannot be depended on as a source of strength. Psychotherapy which

based as it is on the recognition of the importance of the mother in the mother child relationship. This Spierling terms indirect treatment.

A variant of this is the treatment by separation as described by Hallowitz (1954) (16) at the National Jewish Home for Asthmatic Children. Here the children were removed from the real, rejecting parents to surrogate

accepting parents at the Home. In many instances there resulted relief from symptoms as might be anticipated from Jessner's (1955) (17) observations on the symbiotic relationship often found between the mother and the asthmatic child. But it was also found that many of the children relapsed on being returned to their parents or when the parents came to visit them. Such relapses have been materially lessened since group and individual psychotherapy has been undertaken with the parents during the absence of the child.

Although indirect therapy involving the parents alone is often successful direct therapy with children without therapy of the parents is generally unsuccessful.

As for individual psychotherapy with adult allergics this ranges from psychoanalysis carried out with strict adherence to classic principles through short term therapy as described by Alexander and French (1946) (4) and other modifications of individual psychotherapy such as the sector analysis (goal restricted) of Deutsch (1955) (8) with his method of associative anamnesis and the anaclitic therapy of Margolin (1953) (24). All these are fundamentally Freudian in concept and are consciously directed at resolving the repressing regressive meaning of the emotional and somatic patterns of the allergic patient. The anaclitic therapy of Margolin based on his theory that psychosomatic symptoms are regressive psychophysiological states purposely seeks to actually regress the patient to an infantile acting out of his fantasies by satisfying as far as possible all his narcissistic demands and then to rebuild ego strength from the infantile level to the mature one by teaching the patient that he can get along without his emo-

is group psychotherapy. The objectives are the same in both as are the underlying psychoanalytically oriented psychodynamic theories. Both seek to remedy the distortions in the basic mother-child relationship to bring affect hunger into realistic bounds to build ego strength so that fear, anxiety and anger do not motivate a kind of acting out in self-destructive somatization of symptoms. In other words the concepts of maternal rejection with resultant affect hunger, fear of loss of the mother and anger at her and the need to repress these emotions are the guideposts for much of the recent formal psychotherapy of allergic diseases. Formal psychotherapy is however not always available to the allergic individual or by the allergist yet the same concepts can be used by the allergist in his day to day practice.

As the allergist establishes rapport with his patient he can venture to reassure those allergics who seem to need it with more than the usual attention and warm understanding thus feeding the affect hunger by being a good surrogate mother. He can further allay anxiety over possible loss of the mother by being consistent in his attitudes and by avoiding any act or remark that might convey to the allergic individual the feeling that he is being rejected. Lastly when the patient seems ready the allergist may venture to elicit some expressions of hostility from the patient by indicating that he understands that there are times when everyone gets angry that

sometimes his anger is directed at the one he loves most and that there are ways of getting out the anger which are not frightening or destructive. Those are achieved chiefly by talking to the physician or in the case of children by play drawing and other techniques which can be carried out in the office or in the child's home. All of them if carried out in a benign non probing and non condemnatory atmosphere may provide much of the emotional strength which the allergic patient needs to get well.

SUMMARY

The psychosomatic concepts of clinical allergy are an outgrowth of the theories concerning the unconscious by Sigmund Freud and more recent discoveries regarding the relations between the psyche and the soma. Allergic diseases provide a fertile field for observation and the development of newer concepts of this relationship. Specifically they are an expression of both hysterical conversion symptoms and what have recently been called organ neuroses. One often sets off the other and both are the result of emotional conflicts. Their character is determined by the underlying allergic constitution.

Apparently the most important etiologic factor in the development of emotional disturbances which finally result in physiological disturbances which are recognized as clinical allergic syndromes is fear of losing the mother's love. This engenders anger usually directed at the mother which in turn has to be suppressed since its discovery might lead to further deprivation of mother love. The physical manifestations of these supposed emotions are expressed through the parasympathetic nervous system.

Recent objectives in psychosomatic therapy of the allergic diseases is directed not only at the physical etiology both specific and general but also

physical symptoms. Current methods in psychotherapy which apply these principles are described and discussed.

RÉSUMÉ

Les conceptions de l'allergie clinique du point de vue de la psychosomatique sont le prolongement des théories de Sigmund Freud sur le subconscient et aussi de découvertes plus récentes concernant les rapports entre le psychique et le somatique.

Les maladies allergiques nous ouvrent un vaste et fertile champ d'observation et nous permettent de les considérer sous des angles nouveaux. Elles ont spécifiquement un aspect des symptômes imputables aux deux conversions hystériques que l'on a récemment nommées « neuroses organiques ».

Souvent l'un de ces éléments vient mettre l'autre en relief et les deux

resultent de conflits émotionnels Leur caractere est determine par l'état allergique de base

La crainte de la perte de l'amour maternel semble etre le facteur etiologique le plus important pour le développement de troubles émotionnels qui finissent par provoquer des troubles physiologiques reconnus alors comme des syndromes allergiques cliniques

Cette psychose engendre le plus souvent un etat d'irritation contre la mere qu'il faut faire disparaitre car si l'etait connu d'elle il pourrait l'amener a priver le sujet de son affection

Ces manifestations physiques que l'on attribue a des troubles émotionnels se manifestent par le systeme nerveux parasympathique

Notre therapie psychosomatique des maladies allergiques a pris pour objectifs non seulement leur etiologie specifique et generale mais aussi les facteurs etiologiques d'origine émotionnelle

La psychotherapie est donc amenee à reduire a des proportions normales la crainte de la perte de l'amour maternel l'irritation qu'elle engendre et a faire disparaitre cette crainte et cette irritation qui provoquent l'apparition des symptomes physiques

Dans cette etude nous discutons des methodes de psychotherapie courante dont l'application decoule des principes que nous venons d'enoncer

ZUSAMMENFASSUNG

Die Vorstellungen über die klinische Allergie vom Standpunkt der Psychoanalyse Freuds über das Zusammen-

weites und fruchtbare Gesichtswinkel aus zu von Symptomen die auf

beiden Konversionen zurückzuführen sind welche man neuerlich organische Neurosen benannt hat

Oft lässt eines dieser Elemente das andere hervortreten und aus den beiden resultieren emotionelle Konflikte Ihr Charakter wird durch den allergischen Basiszustand bestimmt

Die Furcht vor den Verlust der mütterlichen Liebe scheint der wichtigste ätiologische Faktor für das Zustandekommen emotionaler Störungen zu sein die schliesslich physiologische Störungen provozieren welche als klinisches Allergiesyndrom in Erscheinung treten

Diese Psychose erzeugt sehr oft einen Irritationszustand der Mutter gegenüber den man zum Verschwinden bringen muss da sollte er ihr bekannt werden er die Person seiner Liebe verlieren könnte

emotionell bedingte ätiologische Faktoren

Die Psychotherapie hat also das Ziel normale Verhältnisse wiederherzustellen die Furcht vor den Verlust der mütterlichen Liebe und die dadurch

hervorgerufene Irritation die das Auftreten von physischen Symptomen verursachen zum Verschwinden zu bringen

In dieser Studie diskutieren wir die Methoden der gelaufigen Psychotherapie deren Anwendung Grundsätze bedingt die wir besprechen werden.

RESUMEN

Los conceptos psicossomáticos de la alergia clínica son un desarrollo de las teorías de Freud sobre el subconsciente y de los descubrimientos sobre las relaciones entre la psiquis y el soma. Las enfermedades alérgicas constituyen un campo fértil para el estudio de estas relaciones. Específicamente constituyen una expresión de síntomas de conversión histerica y de lo que ha sido recientemente llamado neurosis de órgano a menudo ambas son incompatibles y como consecuencia se originan conflictos emocionales cuya característica está determinada por la constitución alérgica.

Aparentemente el factor etiológico más importante en el desarrollo de los trastornos emocionales que conducen finalmente a los síndromes alérgicos es el temor de perder el afecto materno. Ello acarrea un estado de angustia dirigido hacia la madre que a su vez debe ser reprimido para que su descubrimiento no contribuya al alejamiento materno. Las manifestaciones físicas aparecen a través del sistema nervioso parasimpático.

La terapéutica psicossomática actual va dirigida no solamente contra los factores etiológicos físicos sino también contra los emocionales. La psicoterapia por lo tanto trata de reducir a sus verdaderas proporciones las respuestas emocionales que conducen a los síntomas físicos. Los autores describen y discuten finalmente los métodos actuales de psicoterapia.

REFERENCES

- 1 ABRAMSON HAROLD (A.) *Psychosomatic Allergy and Its Management* Quart Rev Allergy Applied Immunol 7 197-219 (June) 1953
- 2 ALEXANDER (F) *Psychosomatic Medicine Its Principles and Applications* New York W W Norton & Co Inc 1950
- 3 ALEXANDER (F) and VISOTSKY (H) *Psychosomatic Study of a Case of Asthma* Psychosom Med 17 470-472 (Nov-Dec) 1955
- 4 ALEXANDER (F) and FRENCH (T M) *Psychoanalytic Therapy* New York The Ronald Press Co 1946 (2nd Ed)
- 5 BACON (L C) *The Role of Aggression in the Asthmatic Attack* Psychoanal Quart 25 309-324 (July) 1956
- 6 DAWES (L G) Discussion p 164 in *The Psychosomatic Concept in Psychoanalysis* Deutsch F (Ed) New York International Universities Press Inc 1953
- 7 DEKAER (E) and GROEN (J) *Asthmatic Wheezing Compression of the Trachea and Major Bronchi as a Cause* The Lancet May 25 1957 pp 1064-1068
- 8 DEUTSCH (F) and MURPHY (W F) *The Clinical Interview* Vol 1: Diagnosis New York International Universities Press Inc 1955
- 9 DUNBAR (H F) *Psychosomatic Diagnosis* New York, Paul B Hoeber 1943
- 10 FRENCH (T M), ALEXANDER (F) et al *Psychogenic Factors in Bronchial Asthma* (Part 2) *Psychosomatic Medicine Monographs IV* Washington National Research Council 1941
- 11 FREUD (S) *A Case of Hysteria and Three Essays on Sexuality and Other Works*

- (Vol 7 Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud) London Hogarth Press 1953
- 12 GERARD (M W) *Genesis of Psychosomatic Symptoms in Infancy* Monograph No 1 pp 82 95 Boston Psychoanalytic Society and Institute *The Psychosomatic Concept in Psychoanalysis* Deutsch F (Ed) New York International Universities Press 1953
 - 13 GRIVKER ROY (R) *Psychosomatic Research* New York W W Norton and Co 1953 Chapter 7 *Factors Influencing Psychosomatic Differentiation in Health and Illness*
 - 14 GROEN (J) *Psychosomatic Disturbances as a Form of Substituted Behavior* *J Psychosom Res* 2 85 96 (1957)
 - 15 HALLIDAY (J L) *Significance of The Concept of a Psychosomatic Affection* *Psychosom Med* 7 240 245 (1945)
 - 16 HALLOWITZ (D) *Residential Treatment of Chronic Asthmatic Children* *Am J Orthopsychiat* 25 576 587 (July) 1954
 - 17 JESSNER (L) LAMONT (J) LONG (R) ROLLINS (N) WHIPPLE (B) and PRATTICE (N) *Emotional Impact of Nearness and Separation for the Asthmatic Child and His Mother* *The Psychoanalytic Study of the Child* Vol 10 New York International Universities Press 1953
 - 18 KAPFIS (J) RABIN (A) and ROBIN (M) *Atopic Dermatitis A Clinical and Psychiatric Study* *Psychosomatic Med* 13 19 (Jan Feb) 1951
 - 19 KUBIE (L S) *The Problem of Specificity in the Psychosomatic Process* in Wittkoewer E D and Cleghorn H A (Eds) *Recent Developments in Psychosomatic Medicine* Phila J B Lippincott Co 1954
 - 20 KUBIE (L S) *Instincts and Homeostasis* *Psychosomatic Med* 10 23 30 (Jan Feb) 1948
 - 21 LEIGH (D) *Asthma and the Psychiatrist A Critical Review* *Internat J Arch Allergy Applied Immun* 4 227 246 (No 4) 1953
 - 22 LEVY (D M) *Primary Affect Hunger* *Am J Psychiat* 94 643 65 1937
 - 23 LEVY (D M) *Maternal Over Protection and Rejection* *Archs Neur Psychiat* 25 886 889 (April) 1935
 - 24 MARCOLIN (S G) *Genetic and Dynamic Psychophysiological Determinants of Pathophysiological Processes in The Psychosomatic Concept in Psychoanalysis* Deutsch F (Ed) New York International Universities Press 1953
 - 25 MACGOWN (H W) *The Ascending Reticular Activating System* *Res Publ Arch Nerv Ment Dis* 30 480 1952
 - 26 MILLER (H) and BARUCH (D W) *Psychosomatic Studies of Children with Allergic Manifestations I Maternal Rejection A Study of 63 Cases* *Psychosom Med* 10 275 278 (Sept Oct) 1948
 - 27 MILLER (H) and BARUCH (D W) *A Study of Hostility in Allergic Children* *Am J Orthopsychiat* 20 506 510 (July) 1950
 - 28 MILLER (H) and BARUCH (D W) *Bronchial Asthma Unrelated to Positive Skin Reactions* *Ann Allergy* 26 54 58 (Jan) 1955
 - 29 MILLER (H) and BARUCH (D W) *Maternal Adjustments in the Parents of Allergic Children* *Am J Psychiat* 106 100 105 (Dec) 1950
 - 30 " " " " *Adjustments in a Case of Neurodermatitis* *Am J Psychiat* 106 106 110 (Dec) 1948
 - 31 " " " " *Adjustments in a Case of Neurodermatitis* *Am J Psychiat* 106 111 115 (Dec) 1948
 - 32 SAUL (L J) and LONG (J W) *Motivation and Ripatory Disorders in Wittkoewer (E D) and Cleghorn (H A) Recent Developments in Psychosomatic Medicine* Phila J B Lippincott 1954
 - 33 SPERLING (M) *The Role of the Mother in Psychosomatic Disorders in Children* *Psychosom Med* 12 377 386 1950
 - 34 SPERLING (M) *Psychosomatic Medicine in Pediatrics in Recent Developments*

- in *Psychosomatic Medicine* WITTKOWER (E D) and CLEGHORN (R A.) (Eds)
Phila J B Lippincott Co 1954
- 35 STOKVIS (B) *Results of Psychotherapy in Psychosomatic Diseases in Psychosomatics* BOOIJ (J) (Ed) Amsterdam Elsevier Publishing Co 1957
- 36 SZASZ (T S) *Physiologic and Psychodynamic Mechanisms in Constipation and Diarrhea* Psychosom Med 13 112 116 (March April) 1951
- 37 SZASZ (T S) *Psychoanalysis and the Autonomic Nervous System* Psychoanalytic Rev 39 115 1952
- 38 WEISS (E) *Psychoanalyse eines Falles von Nervösen Asthma* Internat l Ztschr f Psychanal 8 440 455 (1922)
- 39 WILSON (G W) *A Study of Structural and Instinctual Conflicts in Hay Fever* Psychosom Med 3 51 65 (Jan) 1941
- 40 WITTKOWER (E D) *Studies of the Personality of Patients Suffering from Urticaria* Psychosom Med 15 116 126 (March April) 1953
- 41 WOLF (S) HOLMES (T H) TREUTING (T) GOODELL (H) and WOLFF (H G) *An Experimental Approach to Psychosomatic Phenomena in Rhinitis and Asthma* J Allergy 21 1 11 (Jan) 1950

SYMPOSIUM IV

Aspects biochimiques de
l'hypersensibilité

Biochemical aspects of
hypersensitivity

Biochemische Anschauungen
der Überempfindlichkeit

Aspectos bioquímicos de la
hipersensibilidad

INTRODUCTION

by

Sir Henry H DALE

We have been invited by the organizers of the Conference to discuss in this Symposium the Biochemical Aspects of Hypersensitivity. If we are to be prepared I think to restrict our discussion to certain special aspects of hypersensitivity and naturally to choose if we can those which will give us the greatest opportunity for considering truly biochemical evidence concerning the nature of the phenomena with which we deal.

I THE HYPERSENSITIVE CONDITION

Our subject divides itself naturally into two distinct though by no means unconnected phases. Let us consider in the first place the nature of the hypersensitive condition itself. With regard to that condition we may usefully note I think that it can be on the one hand what we may call a *natural allergy* where the manner in which the condition has arisen may be unknown or may be attributable to some known infective or other natural accident and we should note that such natural allergies have been the subject of observation and experiment very largely in man. On the other hand the condition which we are studying may be an *experimental anaphylaxis* and our evidence concerning the nature of this has by contrast and for obvious reasons been mostly derived from experiments made on the animals commonly available in the laboratory and in particular on the dog the guinea pig and the rabbit. It is obviously of value for the study of the hypersensitive condition in general that we should be able to use data obtained by observations and experimental analyses of the artificially

enough. On the other hand I am sure that we shall be well advised to

beware of any too facile assumption that they are actually identical, and, especially of assuming that the nature of an allergic condition seen in man can be interpreted in detail by reference to what is known of an experimental anaphylaxis from studies carried out in some other animal species. A

progress of knowledge hindered by a tendency to assume that evidence produced under one set of conditions and from one animal species can safely be given such a more general application.

This tendency has I think been made sufficiently clear by the controversies which have been created or promoted by the use of the same designation anaphylaxis to represent the hypersensitive conditions produced experimentally in the three species principally used for such purposes. Though the condition now recognized as anaphylaxis in the rabbit was by far the earliest to be recorded—its occurrence was noticed by Magendie in 1839—it has not so far received nearly so much deliberate study by experiment as have its modern namesakes in the dog and the guinea pig which were not discovered till the early years 1902 and 1904 respectively of the present century. We have looked forward, indeed to the pleasure of meeting at this Congress the venerable Professor Portier co-discoverer with the late Charles Richet of the condition in the dog for which Richet coined the name anaphylaxis. In all three species we are dealing of course with a condition of hypersensitiveness to a foreign antigen produced by a first sensitizing injection of it or series of such injections and the condition is in all cases such that a further injection of the same antigen given after a suitable interval excites an abnormal reaction which may even be fatal in its severity. And I think that it can be further recognized that in all species this anaphylactic condition is due to the formation and location in the body of an immune reagent of the precipitin type the normal function of which is protective and only incidentally sensitizing. Apart however from these fundamental resemblances I think there is abundant evidence to justify a conclusion that there are wide differences between the different species. On the one hand the guinea pig on the other hand

fixation of the antibody to sensitive tissue cells and those on the other and who attributed it to an antibody still circulating in the blood where its encounter with the reinjected antigen was supposed to initiate a train of reactions involving also the so called complement, leading to the liberation in the blood of a poisonous product of protein cleavage a so called anaphylatoxin. I must avoid involvement today with the details of that controversy. I allow myself however just to refer to the rather curious fact that the evidence to support the anaphylatoxin theory was mainly produced by experiments on the guinea pig in which species the

evidence in favour of the alternative theory of sensitization of tissues by cell fixation of the antibody has always seemed to me to be specially direct and convincing and in fact seems so still. I confess to being undisturbed in that conviction by recent attempts to revive the anaphylatoxin hypothesis such as that made by my friend Professor Rocha e Silva. He has found rather paradoxically that a particularly potent anaphylatoxin for the guinea pig can be made from the serum of a rat—although it is peculiarly difficult to produce anything like a typical anaphylaxis in the rat itself and certainly nothing like that seen in the guinea pig. When rat serum is incubated with agar agar a mixture is obtained which, injected in a small

large quantities of histamine from a normal guinea pig's lung. The effect upon me of this recent evidence has been merely to confirm the impression received over most of fifty years from a study of the voluminous anaphylatoxin literature. It seems to me only to demonstrate once again that the tissues of a guinea pig and its lungs in particular are singularly liable to shed their histamine and other active cell constituents with a resulting anaphylactoid reaction, when they are exposed to almost any kind of injury which can be inflicted upon them by an intravenous injection. We do little or nothing I suggest to discover the nature of the anaphylactic condition in the guinea pig by experiments with artificial mixtures which evoke such a reaction in a normal animal: our problem is to discover the nature of the change in the tissues which makes them respond to a further injection of a normally harmless protein as though it were a natural poison of this type. And I still think that everything points to a predominant cellular fixation of a precipitating antibody as the main factor at least of the anaphylactic condition in this species.

In the dog there is again strong evidence I think of cellular fixation of an antibody as the central factor of the anaphylactic condition. In this case however the sensitization is almost restricted to the cells of one organ: the liver. There appears to be evidence however that the production of the primary anaphylactic reaction in the dog's liver with its typical intense engorgement, requires also the presence of the blood with its normal faculty of clotting in addition to the sensitizing antigen and the liver fixed antibody. The relation between these factors seems to be still obscure and worth further exploration but the recognition of the involvement of blood in

and the very different type of reaction regarded also as an anaphylactic phenomenon in the rabbit.

For so far as my limited experience of the reaction in the rabbit enables me to judge it is the result of a condition which might be regarded as almost the direct converse of that which is called anaphylaxis in the guinea pig. The only evidence known to me suggesting that cells of any of the solid tissues in the rabbit are to any degree sensitized by a fixed antibody concerns reactions of the isolated heart and of the perfused blood vessels of the ear.

and I must admit that I do not find either of these impressive. There is strong evidence on the other hand to suggest that the anaphylactic shock in the rabbit is due to the encounter between the reinjected antigen and a specific precipitin in the circulating blood and perhaps the entanglement and injury thereby of the platelets which in the rabbit's blood, are peculiar by their abundance and by the heavy load which they carry of histamine, 5-hydroxytryptamine and other directly active substances. The action of such substances on the blood vessels of the lungs, and the blocking effect in these perhaps of clumps of platelets seem then to be the main cause of the right-sided heart failure recognized as characteristic of what is called the anaphylactic shock in the rabbit. And the contrast between this condition in the rabbit and that in the guinea pig both called 'anaphylaxis' is seen most clearly perhaps if we consider the conditions required for the production of what is called 'passive anaphylaxis' in the two species. When a precipitating antibody is injected into the circulation of a normal guinea pig the anaphylactic condition begins to be recognizable only after several hours and it has not attained its maximum development till 24-48 hours after the injection by which time most of the antibody has disappeared from the blood into the tissues. And correspondingly, a strip of isolated plain muscle from a guinea pig such as the horn of a virgin uterus or a length of the ileum can be rendered exquisitely sensitive to an antigen by leaving it for one or two days in the refrigerator bathed in a physiological saline.

it free
lactic

venous injection of the antibody until this in turn has been mostly removed from the circulation and fixed by the tissues. In the rabbit on the contrary the recognized method of producing a passive anaphylactic reaction is to make intravenous injections of the antibody and the antigen in rapid succession and there is no evidence that any tissue of the rabbit can be rendered sensitive to the antigen in a manner comparable to that characteristic of the guinea pig either *in vivo* or *in vitro*.

So far as we can judge from evidence which is by no means yet so complete as we might like it to be the mode of sensitization in human cases whether of natural allergy or of the artificial anaphylaxis following an earlier serum injection appears to conform more nearly to that of the anaphylaxis of the guinea pig than to that of the rabbit or of the dog. The direct response to the antigen given by the plain muscle of human tissues from cases of allergy has been very clearly demonstrated. On the other hand the liability to sensitization of the skin and the mucous membranes seems to be perhaps specially characteristic of the human allergies though it is difficult to be sure that this may not be due to the much greater ease with which reactions in those surface tissues can be observed in man than in such an animal as a guinea pig. In any case I think that we should certainly run an unnecessary risk of error and controversy if we were to conclude from evidence still inadequate that the hypersensitive condition in man corresponds in all its details to any one of the different types which have hitherto been so much more fully studied in other species.

and I must admit that I do not find either of these impressive. There is strong evidence on the other hand, to suggest that the anaphylactic shock

by their abundance and by the heavy load which they carry of histamine, 5-hydroxytryptamine and other directly active substances. The action of such substances on the blood vessels of the lungs and the blocking effect in these perhaps of clumps of platelets seem then to be the main cause of the right-sided heart failure recognized as characteristic of what is called the anaphylactic shock in the rabbit. And the contrast between this condition in the rabbit and that in the guinea pig both called anaphylaxis is seen most clearly perhaps if we consider the conditions required for the production of what is called passive anaphylaxis in the two species. When a precipitating antibody is injected into the circulation of a normal guinea pig the anaphylactic condition begins to be recognizable only after several hours and it has not attained its maximum development till 24-48 hours after the injection by which time most of the antibody has disappeared from the blood into the tissues. And correspondingly a strip of isolated plain muscle from a guinea pig such as the horn of a virgin uterus or a length of the ileum can be rendered exquisitely sensitive to an antigen by leaving it for one or two days in the refrigerator, bathed in a physiological saline solution containing the corresponding antibody and then washing it free from any excess. When a guinea pig has thus become fully anaphylactic the sensitive condition can be immediately masked by a further intravenous injection of the antibody until this in turn has been mostly removed from the circulation and fixed by the tissues. In the rabbit on the contrary the recognized method of producing a passive anaphylactic reaction is to make intravenous injections of the antibody and the antigen in rapid succession and there is no evidence that any tissue of the rabbit can be rendered sensitive to the antigen, in a manner comparable to that characteristic of the guinea pig either *in vivo* or *in vitro*.

So far as we can judge from evidence which is by no means yet so complete as we might like it to be the mode of sensitization in human cases whether of natural allergy or of the artificial anaphylaxis following an earlier serum injection appears to conform more nearly to that of the anaphylaxis of the guinea pig than to that of the rabbit or of the dog. The direct response to the antigen given by the plain muscle of human tissues from cases of allergy has been very clearly demonstrated. On the other hand the liability to sensitization of the skin and the mucous membranes seems to be perhaps specially characteristic of the human allergies though it is difficult to be sure that this may not be due to the much greater ease with which reactions in those surface tissues can be observed in man than in such an animal as a guinea pig. In any case I think that we should certainly run an unnecessary risk of error and controversy, if we were to conclude from evidence still inadequate that the hypersensitive condition in man corresponds in all its details to any one of the different types which have hitherto been so much more fully studied in other species.

II THE HYPERSENSITIVE REACTION

Whatever may be our conclusions concerning the nature of the hypersensitive condition, and concerning the different mechanisms involved in its production in the different animal species we have to consider as a separate though obviously not as an unrelated problem the mechanism of the abnormal physiological reaction to renewed contact with the antigen by which the presence of the hypersensitive condition is revealed. This perhaps, comes more easily within the indicated scope of our Symposium as giving the opportunity for discussion of the parts played in these reactions by certain chemically definite factors such as the long known histamine and the more recently discovered 5 hydroxytryptamine which has naturally been the subject of much investigation during the past few years. Here again I think that we should be careful not too hastily to assume that the reaction as it has been observed in one or another species can be attributed entirely to factors which happen to have been or even to factors which are ever likely to be thus chemically isolated and identified. Bearing in mind the fact that the reactions which we are considering seem to be in all cases due to the effects of active substances liberated by injuries of various grades inflicted on cells of different kinds in different species—on cells which are closely associated at least, with plain muscle in the guinea pig on liver cells in the dog on blood platelets in the rabbit—it would indeed be surprising if we had to conclude that the active substances concerned in all these cases and at every stage of any reaction which may be regarded as allergic or anaphylactic were all comparable in simplicity to those which have already been chemically recognized and identified. We still I think have to keep our eyes open to the possible participation in such reactions of kallikrein and bradykinin the so called substance P and perhaps of chemically even less definite cell constituents or products of proteolysis such as that described as the slow reacting substance even though we cannot yet begin with any confidence to disentangle their relations with one another or to assign to any one of them the responsibility for any particular feature or any particular phase in the whole course of such a reaction. We must look hopefully for further knowledge about them. Perhaps we may be encouraged by the thought that the general resemblance between the very different actions of histamine in several animal species and the main symptoms of the anaphylactic reactions observed in the same species was first mentioned in public just over 48 years ago at the International Congress of Physiology held in Vienna in September 1910 and that the programme of those contributions to today's Symposium which have been notified in advance seems to show that there are still discoveries to be made even about histamine and points concerning its significance which are regarded as worthy of yet further discussion in the same connexion. Histamine indeed and the modes of its release still figure prominently in any discussion of the anaphylactic and allergic reactions in all the species in which they have been studied including man widely as they differ in detail from one animal type to another.

When much more recently 5 Hydroxytryptamine appeared upon

scene as a physiologically active pure substance obtained, independently from sources so widely different as the serum of normal mammalian blood and the salivary gland of an octopus there were naturally high hopes among those of us who are interested in such matters that it would fill some of the gaps left still vacant by the effects of histamine in the syndrome complex of the anaphylactic and similar reactions. It seems on the whole not yet to have given much evidence of activities which would qualify it to meet these expectations but its possibilities are now being studied by a veritable multitude of research workers very many times as numerous as the small company of the early workers on histamine, so that we ought to know much more about 5-Hydroxytryptamine in much less than another half century.

I ought also to make brief mention of the many attempts made during recent years to elucidate the process by which histamine and other directly effective agents are liberated, to play their parts in evoking the symptoms of the anaphylactic reaction. Many of such experiments have been made on blood or serum from different species and have produced evidence of a complicated series of events leading by successive stages to the liberation of a proteolytic enzyme plasmin, in such body fluids. It seems to me that the chief interest of such investigations for our subject the biochemical aspects of hypersensitivity must very largely depend upon the degree to which we can safely regard them as providing an analogy for the process by which such substances as histamine are released from the protoplasm of sensitized cells. Does this also involve the activation and intervention of a proteolytic enzyme? The initiation of such a process by various kinds of injury might seem to be at least as likely to occur in a vigorously metabolic protoplasm as in a serum which under normal conditions is relatively inert. And the experiments of Mongar and Schild have already yielded what may be very suggestive evidence for such an analogy in demonstrating the special thermostability of the mechanism by which contact with an antigen releases histamine from sensitized guinea pig tissue whereas the effect of artificial chemical releasers is by contrast comparatively thermostable. I would once more emphasize however my own view that even if more direct evidence should be obtained to show that for the liberation of the direct agents of an anaphylactic or allergic reaction the prior activation of an enzyme is required our main problem is still to discover why a process which in the normal organism may be supposed to be frequently in action in the blood with no more than physiological consequences should in the hypersensitive organism take place in or in the immediate neighbourhood of sensitive cells and then be the cause of an explosive reaction.

There is one other point not explicitly mentioned in our programme but likely I think to arise at some stage or another of our discussions on which I should like to comment briefly in conclusion. In recent years a number of observers Riley and West in Dundee having showing the way, have been finding very interesting evidence for the special abundance of histamine in the basophil tissue cells which were named Mast cells by Paul Ehrlich. There can be no doubt about the presence of histamine in these cells in those species at least in which they have been specially examined for its presence though it should be noted that the metachro-

natic basophile staining which characterises them is certainly not due to the basic histamine. It may reasonably be attributed to the strongly acid heparin which the mast cells are known also to contain and which can be seen to form a metachromatic combination with toluidine blue *in vitro*. Without doubting that at least some of the histamine released in some of the allergic reactions of some species may well be liberated together with heparin from mast cells I would venture in this case again to give a warning against any tendency to claim too readily a more general significance for evidence which may be found to have only a limited validity. It is quite certain already that all the histamine contributing to reactions recognized as anaphylactic does not come from mast-cells in all species. We have seen that conspicuous features of the reaction in the rabbit can be traced to the liberation of histamine from the blood platelets which are so especially abundant in that species and are in fact responsible for the remarkably high histamine content of its blood. And so far from being basophile mast cells the rabbit's blood platelets have a fine eosinophile granulation which may perhaps, be related to the fact that histamine *in vitro* can be seen to form a precipitate with acid dyes such as eosine and phloxine. Dr Raley himself has pointed out in a recent paper that there are fixed tissues also in the body, which though they appear to contain no mast cells yield plenty of histamine to the usual methods of extraction. The pyloric end of the stomach is one which he quotes and I do not doubt that others could be found and I do not think that we yet have adequate evidence to justify a statement even in the case of a mast cell containing tissue that the histamine which can be extracted from it or that which is released from it in a reaction of the allergic type can be confidently attributed to the mast cells alone.

SUMMARY

The title given to our Symposium entitles us to discuss on the one hand biochemical evidence concerning the nature of the hypersensitive condition whether of natural allergy or of experimentally produced and reproducible, anaphylaxis and on the other hand the biochemical factors in the different types of hypersensitive reactions.

1 Hypersensitive conditions

While there is obviously a broad basis of analogy between the different types of anaphylactic sensitization as seen in different animal species there is no justification for assuming that a natural allergy as studied almost exclusively in man corresponds in all details with any one of these experimentally produced conditions. The anaphylactic condition appears to be due in all cases to the presence of a precipitating antibody specific for the sensitizing antigen but differing in its distribution between the blood

plasma and the fixed tissue cells in the three species, rabbit dog and guinea pig in which the phenomena have been most fully studied

a) *Guinea pig* It will be suggested that the weight of evidence is still in favour of a predominant tissue fixation of the precipitin, as the cause of anaphylaxis in the guinea pig in spite of recent attempts to revive the theory involving the production of an anaphylatoxin by the interaction between antigen and antibody in the blood

b) *Dog* In the dog again there is evidence in favour of the fixation of the antibody to cells of the liver in particular as the cause of the anaphylactic condition though the participation of the normally coagulable blood seems to be required in some way, for the full development of the primary shockreaction in that organ in response to the antigen

c) *Rabbit* What is called anaphylaxis in the rabbit is by contrast, due to the antibody circulating in the blood where its sudden encounter with the antigen somehow causes agglutination of the platelets, which are in that species exceptional in their abundance and their content of histamine etc

d) *Man* So far as evidence can be obtained the allergy of man seems to resemble the anaphylaxis of the guinea pig more nearly than those of the other two species

2 The hypersensitive reaction

In all the species examined the direct cause of the reaction appears to be the release of pharmacodynamically active substances from cells of different types—from plain muscle cells or cells in immediate relation to them in the guinea pig from liver cells in the dog from blood platelets in the rabbit Of these substances histamine was the first to be recognized as a chemical entity and is still the one of which the action is most obviously related to the immediate anaphylactic or allergic reactions 5 hydroxy tryptamine has recently received much attention as a constituent of many cells and similarly released but the extent of its contribution to allergic reactions is not yet so clear Heparin is responsible for the loss by the blood of its clotting power characteristic especially of the shock in the dog An allergic reaction especially in its later stages has other features not produced by any of these and reasonably attributable to one or more of the active substances of a peptide nature released from cells by injury or formed by proteolytic cleavage initiated thereby We shall probably be considering evidence that the liberation of histamine and other such agents may also involve the early stages of such an enzymatic action We must bear in mind however that these substances differ in action in different species histamine for example having little action in the muridae

We should take account also of the recent evidence that the mast cells of Ehrlich contain and can release not only heparin which can account for the basophile, metachromatic staining of their granules but histamine Here again we must be careful not to give an exclusive significance to its presence in these cells there are certainly other cellular sources of histamine in the body such as the blood platelets of the rabbit which have a fine oxyphile granulation

RÉSUMÉ

Le titre donné à notre symposium nous amène à y discuter d'une part des éléments biochimiques reconnus qui jouent un rôle dans les états d'hypersensibilité soit qu'il s'agisse d'allergie naturelle soit d'anaphylaxie expérimentale et reproductible d'autre part des facteurs biochimiques qui interviennent lors des différentes réactions d'hypersensibilité

1 Conditions d'apparition de l'hypersensibilité

S'il existe de toute évidence une grande analogie fondamentale entre les différentes formes de sensibilisation anaphylactiques observées chez diverses espèces animales nous ne trouvons pas de raison d'admettre d'identité absolue entre un état allergique naturel presque exclusivement observé chez l'homme et un état similaire expérimentalement provoqué. Dans tous les cas l'état anaphylactique semble être causé par la présence d'un anticorps précipitant spécifique pour l'antigène sensibilisant mais dont la répartition dans le plasma sanguin et dans les tissus diffère dans les trois espèces animales selon qu'il s'agit de lapin de chien ou de cobaye chez lesquelles ce phénomène a été étudié très minutieusement

a) *Cobaye* Il existe selon nous de fortes raisons de penser que chez le cobaye une fixation prédominante de précipitines dans les tissus provoque l'état anaphylactique bien que des tentatives aient été faites récemment pour redonner vie à la théorie selon laquelle il y aurait une production d'une « anaphylatoxine » provenant de l'interaction de l'antigène et de l'anticorps dans le sang

b) *Chien* Chez le chien aussi la fixation d'anticorps en particulier dans les cellules du foie a été démontrée et semble bien être la cause de l'état anaphylactique. Cependant un milieu sanguin normalement coagulable semble nécessaire pour le déclenchement de la réaction de choc dans un organe en réponse à l'administration de l'antigène

c) *Lapin* Ce qu'on appelle anaphylaxie chez le lapin est du par opposition à ce que l'on observe chez les autres espèces animales à un anticorps circulant dans le sang qui à la suite d'un contact soudain avec l'antigène provoque une agglutination des plaquettes exceptionnellement nombreuses et riches en histamine chez cette espèce animale

d) *Homme* Pour autant qu'il soit possible de le savoir l'allergie de l'homme se rapproche davantage de l'anaphylaxie du cobaye que de celle des deux autres espèces animales étudiées

2 La réaction d'hypersensibilité

Pour toutes les espèces étudiées la cause directe de cette réaction semble être la libération de substances pharmacodynamiques actives des cellules de type différent : cellules musculaires lisses ou cellules directement

apparentes avec elles pour le cobaye cellules hépatiques pour le chien et plaquettes sanguines pour le lapin Parmi ces substances l'histamine la première a été reconnue en tant qu'entité chimique elle reste une des substances dont l'action sur les réactions allergiques ou anaphylactiques est la plus certaine

La 5 hydroxytryptamine dont on a beaucoup parlé récemment en tant que constituant de nombreuses cellules est elle aussi libérée dans les mêmes conditions sans qu'il soit possible d'affirmer son rôle exact dans le domaine des réactions allergiques L'héparine fait perdre au sang sa propriété de coagulation sa présence caractérise particulièrement l'état de choc anaphylactique chez le chien

Une réaction allergique surtout dans son dernier stade présente encore d'autres caractères qu'on ne peut attribuer raisonnablement aux substances que nous venons de nommer ils peuvent être imputables à une ou plusieurs substances peptidiques libérées par des cellules lésées ou provenant du clivage protéolytique initié par ces lésions

Nous serons aussi amenés à penser que la libération d'histamine et d'autres substances similaires peut induire la première phase d'un tel processus enzymatique

Il ne faut pas oublier cependant que l'action de ces substances varie selon les espèces animales et que les muridés par exemple sont peu sensibles à l'histamine

Nous devons aussi tenir compte du fait récemment démontré que les cellules « Mastocytes » d'Ehrlich contiennent et peuvent libérer non seulement de l'héparine (ce qui explique peut-être la coloration basophile métachromatique de leurs granules) mais aussi de l'histamine Mais là encore il faut se garder de donner à la présence de cette substance une signification trop absolue il existe certainement dans l'organisme d'autres sources cellulaires d'histamine comme par exemple les plaquettes sanguines chez le lapin qui contiennent de fines granulations oxyphiles

ZUSAMMENFASSUNG

Der für unser Symposium gewählte Titel veranlasst uns hier einerseits die gewonnenen biochemischen Erkenntnisse zu diskutieren die für den Überempfindlichkeitszustand sowohl der natürlichen Allergie als auch der experimentell erzeugten und reproduzierbaren Anaphylaxie eine Rolle spielen Andererseits wollen wir über die biochemischen Faktoren bei den verschiedenen Typen der Überempfindlichkeitsreaktionen diskutieren

1 Bedingungen für das Auftreten einer Überempfindlichkeit

Wenn aller Wahrscheinlichkeit nach auch eine grosse Basisübereinstimmung bei den verschiedenen Typen einer anaphylaktischen Sensibilisierung bei den verschiedenen Tierarten besteht so haben wir doch keinen Grund anzunehmen
liche Allergie
ubereinstimmung

tur
den
and

durch die Anwesenheit eines präzipitierenden für das sensibilisierende Antigen spezifischen Antikorpers bedingt zu sein dessen Verteilung im Blutplasma und in den fixierten Zellgeweben bei den 3 Tierarten — dem Kaninchen dem Hund dem Meerschweinchen — bei denen man dieses Phänomen genau studiert hat verschieden ist

a) *Meerschweinchen* Nach unserer Meinung spricht vieles dafür dass beim Meerschweinchen eine vorwiegende Fixierung des Präzipitins in den Geweben den anaphylaktischen Zustand hervorruft Man kann dies trotz der jungst aufgestellten Theorie annehmen nach der im Blut durch gegenseitige Einwirkung des Antigens und Des Antikorpers ein Anaphylotoxin produziert werden sollte

b) *Hund* Auch beim Hund weisen unsere Erkenntnisse darauf hin dass eine Antikörperfixierung an den Zellen besonders der Leber der Grund des Anaphylaxiezustandes zu sein scheint Indessen dürfte in einer noch nicht genau bestimmten Weise die Beteiligung des normal gerinnbaren Blutes für die volle Ausbildung der primären Schockreaktion in diesem Organ notwendig sein

c) *Kaninchen* Bei den Kaninchen unterscheidet sich das unter dem Namen Anaphylaxie bekannte Phänomen von den vorhergehenden Beobachtungen Der anaphylaktische Zustand resultiert aus dem Zusammen treffen des im Blut zirkulierenden Antikorpers mit seinem Antigen was nach einer noch nicht bekannten Weise die Agglutination der Thrombozyten bewirkt welche bei dieser Tierart besonders zahlreich und reich an Histamin sind

d) *Mensch* Soweit man es beurteilen kann scheint die menschliche Allergie der Anaphylaxie des Meerschweinchens am ähnlichsten zu sein

2 Die Überempfindlichkeitsreaktion

Bei allen untersuchten Tierarten scheint das direkt auslösende Moment dieser Reaktion der Freisetzung von pharmakodynamisch wirksamen Substanzen aus den verschiedenen Zelltypen zu liegen den Muskel oder deren verwandten Zellen bei den Meerschweinchen den Leberzellen bei den Hunden und den Thrombozyten bei den Kaninchen Als erste dieser Substanzen wurde Histamin in seinem chemischen Wesen erkannt Histamin blieb auch bis heute das Agens dessen Einfluss auf allergische oder anaphylaktische Reaktionen am sichersten ist

Das γ Hydroxy Tryptamin über das als Bestandteil von vielen Zellen in letzter Zeit viel gesprochen wurde gehört auch zu den freigesetzten Substanzen es war aber bisher noch nicht möglich das Ausmass seiner Beteiligung bei allergischen Reaktionen genau zu bestimmen Das Heparin welches den Verlust der Blutgerinnungsfähigkeit verursacht charakterisiert durch seine Anwesenheit insbesondere den anaphylaktischen Schockzustand beim Hund

Eine allergische Reaktion besonders im letzten Stadium zeigt noch andere Merkmale für die man die besprochenen Substanzen nicht verantwortlich machen kann Sie könnten möglicherweise einer oder mehreren peptischen Substanzen zugeschrieben werden die von den ladierten Zellen freigesetzt werden oder von der durch die Läsionen verursachten proteolytischen Aufspaltung herrühren

Wir konnten uns auch vorstellen dass die Freisetzung von Histamin und anderen gleichartigen Substanzen die ersten Stufen einer solchen Fermenreaktion bedingen konnte

Man darf indessen nicht vergessen dass die Wirkung dieser Substanzen je nach der Tierart sehr variiert und die rattenähnlichen Tiere zum Beispiel nur gering auf die Histaminwirkung ansprechen

Wir müssen auch die kurzlich aufgezeigte Tatsache berücksichtigen dass die Ehrlichschen Mastzellen nicht nur Heparin enthalten und freisetzen können (was eventuell die basophile metachromatische Koloration ihrer Granula erklärt) sondern auch Histamin. Man soll sich indessen hüten der Anwesenheit dieser Substanz zu grosse Bedeutung beizumessen es gibt im Organismus bestimmt noch andere Herkunftsmöglichkeiten zellulärer Art für das Histamin wie zum Beispiel die Thrombozyten des Kaninchens die eine feine oxyphile Granulation haben

RESUMEN

El título dado a nuestro symposium nos autoriza a tratar por un lado la naturaleza de la *condición* de hipersensibilidad ya sea *alergia* natural o *anafilaxia* experimental y por otro los factores bioquímicos de los diferentes tipos de *reacción*

1. *La condición de hipersensibilidad*

Aunque hay evidentemente una gran analogía entre los distintos tipos de sensibilización anafiláctica en diferentes especies animales no debe suponerse que la condición alérgica estudiada casi exclusivamente en el hombre ■ corresponde en todos sus detalles con ellos. La anafilaxia parece deberse en todos los casos a la presencia de un anticuerpo precipitante específico para el antígeno en cuestión pero cuya distribución en el plasma y tejidos varía según la especie

a) *Cobayo*. Aunque recientemente se ha revivido la teoría de la formación de una «anafilatoxina», que aparecería como consecuencia de la reacción entre antígeno y anticuerpo en la sangre hay más argumentos en favor de una fijación del anticuerpo en los tejidos

b) *Perro*. Hay asimismo una fijación de los anticuerpos en las células en el hígado en especial aunque la participación de la sangre parece ser también necesaria para el shock

c) *Conejo*. Lo que se llama anafilaxia en el conejo es debido al anticuerpo circulante en la sangre que luego de su unión con el antígeno produce una aglutinación de las plaquetas excepcionales en el conejo por su abundancia y contenido en histamina

d) *Hombre*. La alergia humana tiene más puntos de contacto con la anafilaxia en el cobayo que con las reacciones en otras especies

■ *La reacción de hipersensibilidad*

En todos los casos la causa directa de la reacción parece ser la liberación de una sustancia farmacológicamente activa. Esta liberación la efectúan las células musculares en el cobayo las hepáticas en el perro las plaquetas en el conejo. De las posibles sustancias la primera señalada y la que está más vinculada con el estado anafiláctico o alérgico es la histamina. La 5 hidroxi triptamina ha sido muy estudiada recientemente y es un cons

tituyente de muchas células pero su papel no es muy claro. La heparina es responsable de la incoagulabilidad de la sangre especialmente característica en el shock en el perro. La reacción alérgica sobre todo en su fase avanzada es producida también por otras sustancias de naturaleza peptídica formadas como consecuencia de las lesiones celulares. Es muy posible que tanto la histamina como otras sustancias activas puedan ser liberadas por una acción enzimática. Debe tenerse en cuenta sin embargo que una misma sustancia puede tener distinta acción en diferentes especies. La histamina por ejemplo es casi inactiva en los muridos.

Investigaciones recientes indican que los mastocitos de Ehrlich contienen y pueden liberar no solamente heparina sino también histamina. En este caso asimismo debe cuidarse de no exagerar el significado de este hecho. Ciertamente hay otras células en el organismo que pueden producir histamina como las plaquetas del conejo que tienen una fina granulación oxifila.

MECHANISM OF ANAPHYLAXIS

by

H O SCHILD

(Department of Pharmacology University College London)

The anaphylactic reaction of plain muscle can be considered as a sequence of reactions which starts with the union of antigen with cellular antibody and ends with muscular contraction. This sequence can be interrupted at various points and the general plan of the present work has been to analyse the anaphylactic reaction by trying to inhibit its course (1 2 3). Inhibitors can act at three main stages: they can interfere with the antigen antibody reaction, or with the reactions which follow and which lead to the release of histamine and other active substances, or with the effects of the released substances on the plain muscle cell.

EFFECT OF ANTIHISTAMINES

It has long been recognized that antihistamines are much less active in antagonizing the anaphylactic contraction of plain muscle than the effects of histamine on the plain muscle (4 5). The reasons for this discrepancy are not fully understood but several factors probably contribute to it. One of these is the release, in addition to histamine, of a slow reacting substance in anaphylaxis which is not antagonized by antihistamines (6 7). Slow reacting substance is released during the anaphylactic reaction of human and guinea pig lung but since it seems to contract only human and not guinea pig bronchi (8) it cannot provide a universal explanation of the failure of antihistamines.

Another factor which is no doubt relevant to this failure is the high concentration of released histamine when it reaches its site of action, the plain muscle cell. In this connection the role of mast cells (9) in anaphylaxis must be considered. It seems well established now that mast cells play an important part in the anaphylactic reaction of the guinea pig (10 11).

Since the histamine content and mast cell content of guinea pig lungs are correlated it seems reasonable to assume that much of the histamine released from guinea pig lung in anaphylaxis comes from the mast cell granules

Mast cells in the guinea pig are closely embedded between plain muscle cells and it can be imagined that the latter become bombarded by concentrated « packets » of histamine in the course of the anaphylactic reaction. Since antihistamines are competitive antagonists whose effects can be overcome by high concentrations of agonist they would not be expected to antagonize effectively the high concentrations of histamine encountered in the vicinity of mast cells. For this reason their antagonism of the anaphylactic reaction of plain muscle is likely to be incomplete.

It is worth considering whether another type of compound might be more effective.

The preceding argument applies to the conventional competitive antihistamines but it is possible that an antihistamine which formed stable links with histamine receptors similar to those formed by dibenamine with adrenaline receptors would be more effective in the anaphylactic reaction of plain muscle. The action of such a compound would be independent of the concentration of histamine and it might therefore be expected to antagonize histamine even in the vicinity of the source of release.

CELLULAR BASIS OF ANAPHYLAXIS

A release of histamine by antigen from a sensitized tissue can only be obtained as long as the cell structure is intact (12-13). When sensitized guinea pig lung is sliced or chopped it retains the capacity to release histamine with antigen as long as the tissue slices are large enough to contain mainly intact cells but when the chopping is carried to the point where many individual cells become damaged the anaphylactic mechanism also becomes damaged and the amount of histamine released by antigen declines. If tissue disintegration is carried to the point where all the cells are destroyed and only the intracellular particles remain intact histamine release by antigen ceases although the histamine releasers remain effective.

The failure of isolated intracellular particles to release histamine is not due to their containing a special kind of histamine which is not released in anaphylaxis. On the contrary it can be shown by experiments in which the antigen is applied to chopped lung and this is later homogenized that the intracellular particles have lost much of their histamine content. The histamine containing intracellular particles in homogenates are probably mainly mast cell granules (14) and the question arises why the granules do not react with antigen when isolated although they do so *in situ*.

This question cannot be satisfactorily answered largely because information is lacking about the location of antibody in the mast cell indeed it has not been shown yet that mast cells contain antibody at all. Assuming that they do contain antibody this could be located on the surface or inside the cell. If located on the surface it would be understandable that disruption of the cell structure also disrupts the reactions which lead to disintegration of the granules. If antibody were located inside the cell for which there is a certain amount of evidence (15-16) it could perhaps be assumed that

some cofactor is lost during cell disintegration which is required to complete the reactions initiated by the antigen antibody union

Octylamine produces effects on mast cells which are entirely different from those produced in the anaphylactic reaction. It produces a coalescence of the granules manifested by a uniform blue discoloration of the entire interior of the mast cell (11)

METHODS FOR STUDYING INHIBITION OF ANAPHYLAXIS

Inhibitors of the anaphylactic reaction can act at various sites and in order to distinguish between these sites two types of test are especially useful. Tests of inhibition of histamine release distinguish between actions on the effector cells and actions on the histamine release mechanism and tests of desensitization distinguish between effects on the histamine release mechanism and effects on the antigen antibody reaction. It was pointed out that sliced or chopped tissue can be used to test for histamine release in anaphylaxis provided that the cell structure remains intact. The present experiments were carried out largely on chopped sensitized guinea pig lung. A number of samples of uniform material in the shape of rods of about 5 mm cross section can be obtained from the same lung thus eliminating the factor of individual variation in the degree of sensitization. Histamine assays can be performed with accuracy on the guinea pig ileum using automatic assay apparatus

EFFECTS OF METABOLIC INHIBITORS

Iodoacetate and cyanide inhibit histamine release by antigen but potentiate the effects of histamine releasers such as octylamine and compound 48/80 (1). This suggests that the anaphylactic reaction depends on an energy requiring mechanism. The finding that iodoacetate and parachloromercuribenzoate both sulphhydryl reagents inhibit the anaphylactic reaction in low concentrations may indicate that a reaction involving free sulphhydryl groups forms an integral part of the anaphylactic reaction but no definite conclusions can be drawn as to the precise mode of action of metabolic inhibitors because their effects in living tissues are so widespread.

A point of special interest is whether the anaphylactic reaction *per se* is an oxidative reaction as was first suggested by Parrot (17). It can be shown that oxygen lack acts like iodoacetate and cyanide in inhibiting histamine release in anaphylaxis and potentiating the histamine releasers but this does not necessarily prove that oxygen is required specifically for the anaphylactic reaction mechanism. It may be simply that the latter requires a functioning cell. More direct evidence for an oxidative mechanism is the demonstration that in the anaphylactic reaction of guinea pig lung a slight but significant increase in oxygen consumption occurs (18) which cannot be attributed to contraction of the plain muscle of the bronchioles since it is not produced by histamine.

INHIBITION OF HISTAMINE RELEASE BY ANTIPIRETTICS

All antipyretics so far tested inhibit histamine release in anaphylaxis. Weak antipyretics such as salicylates are relatively weak inhibitors and strong antipyretics such as amidopyrine are strong inhibitors of histamine release (1). Phenyl butazone is particularly effective in inhibiting the anaphylactic reaction and this is interesting because of its clinical effectiveness in rheumatoid arthritis which is itself probably an allergic condition. It is nevertheless doubtful that any of the drugs so far investigated can be considered as specific anti anaphylactic agents. They all produce other inhibitory effects such as depression of oxygen consumption and depression of contractility of plain muscle in about the same concentrations in which they produce inhibition of histamine release by antigen and their anti anaphylactic effect may be only one of the manifestations of a general depression of cell function.

ANALYSIS OF THE INHIBITORY ACTION OF PHENOL ON THE ANAPHYLACTIC MECHANISM

Phenol has antipyretic activity although it is too toxic for general use. It is a very potent inhibitor of histamine release in anaphylaxis and since its effects are readily reversible its mechanism of action has been subjected to further analysis.

Inhibitors can either block the release of active substances or their effects. Phenol has some depressant effect on plain muscle but its main action lies in inhibiting histamine release. It must be next enquired whether it interferes with the antigen antibody reaction or with a later process.

There is no evidence that phenol interferes with the reaction of antigen with fixed antibody. It neither inactivates antibody nor does it prevent desensitization. If a sensitized guinea pig intestine is treated with antigen in the presence of phenol the anaphylactic contraction is inhibited but nevertheless if the phenol is later washed out the muscle is desensitized. Similarly when sensitized lung is treated with antigen in the presence of phenol it fails to release histamine but if the phenol is then washed out it is desensitized.

A feature of the inhibitory action of phenol is that it interrupts the anaphylactic reaction in such a way that the reaction cannot resume when the inhibitor is later removed. The point is perhaps best explained by an analogy from a mechanism which behaves differently in relation to inhibitors. The last stage of the reaction of fibrinogen with thrombin consists of an aggregation reaction which can be inhibited by ethylene glycol (19).

from the system polymerization gets under way and clotting occurs. If phenol acted like ethylene glycol in inhibiting the aggregation of the antigen

antibody complex it might be expected that after its removal the anaphylactic reaction would again get under way and histamine release would occur. In fact there is no histamine release after removal of phenol under these conditions. In order to explain this action of phenol a new hypothesis is required and the following enzymatic by pass mechanism has been suggested to account for it.

It has been assumed that the combination of antigen with cellular antibody results in the activation of an enzyme system which catalyses reactions leading to histamine release. An inhibitory substance such as phenol might block the actions of this enzyme but not its transformation so that after removal of the phenol no free enzyme would be left to complete the reaction.

Further evidence of an enzymatic reaction in anaphylaxis is provided by the effects of temperature and pH.

EFFECTS OF TEMPERATURE

The temperature curve of the histamine release reaction in anaphylaxis resembles an enzyme curve (2). It rises from zero at about 15° to a maximum at about 40° and then falls abruptly reaching zero at 44°-45°. In a typical rate curve of an enzymic reaction the rise of the curve can be attributed to an increase in reaction rate and the fall to inactivation of the enzyme itself. A similar explanation is likely to hold for the histamine release reaction. It can be shown that low temperatures produce a reversible slowing and high temperatures (above 42-50°) an irreversible inactivation of the histamine release mechanism.

The inactivation of the anaphylactic mechanism produced by raising the temperature can be demonstrated on sensitized guinea pig plain muscle. If a sensitized uterus is heated to 45° for 5 minutes and then replaced in Ringer solution at 37° it fails to contract with antigen although it still contracts with histamine. Similarly if sensitized guinea pig lung is heated to 45° for 5 minutes its capacity to release histamine with antigen is destroyed.

These findings show that the anaphylactic reaction depends on a heat labile factor. The nature of the heat labile factor has been investigated by the technique of passive sensitization *in vitro*. This powerful technique which was first introduced by Dale (20) has been relatively little used although it presents no technical difficulties. Guinea pig tissues can be strongly sensitized *in vitro* in a few hours or less. Experiments were carried out in which (a) antibody which had been heated to 45° was incubated with normal lung or intestine *in vitro* (b) normal antibody was incubated with lung or intestine which had been heated to 45°. Method (a) gave normal sensitization whilst method (b) gave no sensitization showing that a factor present in normal tissue and required in the anaphylactic reaction is destroyed at 45°.

The rate of inactivation of the heat labile factor was measured and its temperature coefficient determined. The temperature coefficient for a rise in temperature is 1.9 which corresponds to temperature rise of 10°C found in the inactivation of proteins. It was concluded that the heat labile factor is probably a protein.

This assumption fits in with the previously discussed activation hypothesis since the heat labile protein may function as a proenzyme whose inactivation blocks further reaction steps

EFFECTS OF CALCIUM AND pH

The ionic requirements of the anaphylactic histamine release reaction are extraordinarily specific (3). Calcium appears to be the only cation required. If calcium is omitted from Tyrode solution histamine release by antigen is greatly reduced and if a calcium chelating agent (EDTA) is also added histamine release is abolished. Magnesium and potassium can be omitted without producing any effect and even sodium may be omitted and replaced by sucrose without inhibiting histamine release completely. Calcium lack affects the anaphylactic mechanism selectively since histamine release by octylamine is not reduced and oxygen consumption is very little affected.

The curve of histamine release in anaphylaxis in relation to pH also resembles an enzyme curve. Maximum activity occurs at pH 7.8 and the reaction is almost completely inhibited at pH 6.3. The effects of calcium and pH are interdependent. The inhibition of histamine release at pH 6.3 can be counteracted by increasing the concentration of calcium ten fold and conversely low calcium can be counteracted by making the pH more alkaline. These findings suggest that the anaphylactic reaction requires bound calcium and that the binding decreases with pH. It is unlikely that calcium is bound to carboxyl groups of a protein since this binding is not affected by pH in the experimental range but it is possible that calcium combines with an imidazole group since the nitrogen atom of the imidazole ring forms complexes with divalent cations which dissociate at about pH 6.

CORRELATION BETWEEN EFFECTS OF INHIBITORS ON HISTAMINE RELEASE AND MAST CELL DEGRANULATION

The various agents which inhibit histamine release in anaphylaxis such as phenol, iodoacetate, calcium lack and raised temperatures also inhibit mast cell degranulation in anaphylaxis (11). Furthermore it can be shown that phenol inhibits mast cell degranulation without inhibiting desensitization just as it inhibits histamine release without inhibiting desensitization.

These findings provide a concrete background for the enzymatic hypothesis if it is assumed that the lysis of mast cell granules in anaphylaxis is due to enzyme action. The finding that phenol blocks degranulation but not desensitization indicates that a by pass mechanism exists as has been previously suggested.

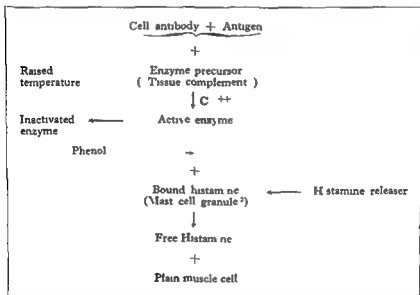
ANAPHYLACTIC REACTION AND COMPLEMENT REACTION

There are similarities between the anaphylactic reaction and the serum complement reaction. Both depend on a heat labile factor both require

calcium and both are similarly affected by pH (21). The heat lability of the anaphylactic reaction is rather greater than that of complement which is inactivated at 55° . Calcium is known to be required for the binding and activation of the first component of complement (22) and it is possible that it plays a somewhat similar role in the intracellular reaction mechanism which occurs in anaphylaxis.

The anaphylactic reaction depends on a heat labile component which is probably a protein. It might be assumed that the reaction of antigen with cellular antibody activates this component in the presence of calcium in a similar way to that in which the antigen antibody reaction *in vitro* activates the first component of complement.

A possible reaction scheme which can account for the various features of the anaphylactic reaction in the guinea pig so far discussed including the actions of the inhibitors is shown below.



The main features of this scheme are as follows. The reaction of antigen with cellular antibody activates a short lived enzyme system which is responsible for histamine release and other manifestations of anaphylaxis. Calcium is required for the activation of the system. Heating to 45° destroys the enzyme precursor and thus blocks further reactions. Phenol inhibits histamine release by inhibiting an enzymatic reaction responsible for release but it does not block the transformation of the enzyme system itself and hence allows desensitization to proceed normally. The effect of calcium lack would be expected to be different from that of phenol since in the absence of calcium the by pass mechanism would not function. It can in fact be shown that in the absence of calcium histamine release and desensitization are both inhibited.

CONCLUSION

The proposed scheme should be regarded as a working hypothesis which will no doubt have to be modified in the light of further experience. Although there is considerable evidence for an enzymatic reaction in anaphylaxis the evidence is only circumstantial and not so far based on the isolation of an enzyme or its reaction products. The similarities which have been detected between the anaphylactic reaction and the serum complement reaction are striking and probably significant but an important difference is that the serum complement reaction occurs in solution whilst the anaphylactic reaction is intracellular and this makes an accurate study of the latter a difficult undertaking.

SUMMARY

The object of this work has been to study the mechanism of the anaphylactic reaction by inhibiting it at various stages. Histamine release in anaphylaxis can be inhibited by metabolic inhibitors such as iodoacetate and by antipyretic and antirheumatic substances such as salicylates, amidopyrine and phenylbutazone. Phenol is an effective inhibitor of histamine release and it has been shown that it blocks histamine release without blocking desensitization. It is suggested that combination of antigen with cellular antibody activates a short lived enzyme system which is required for the anaphylactic reaction. In the presence of inhibitors such as phenol the enzyme system presumably becomes both activated and again inactivated so that when the phenol is removed no free enzyme is left to complete the reaction. Evidence for the activation of an enzyme system is also provided by the effects of temperature and pH. The anaphylactic mechanism operates only in a narrow temperature range. It is reversibly inactivated at lower temperatures and irreversibly inactivated at temperatures above 43-45°. Of the cations present in Ringer solution only calcium seems to be essential. There is some evidence that calcium acts as an activator of the intracellular enzyme system in anaphylaxis and thus plays a somewhat similar role to that which it plays in the serum complement reaction.

RÉSUMÉ

Ce rapport a pour objet l'étude de la réaction anaphylactique par son inhibition expérimentale provoquée à ses stades divers.

Dans l'anaphylaxie la libération d'histamine peut être empêchée par des agents inhibiteurs tels que l'iodoacétate et des produits antirhumatismaux et antipyrétiques tels que les salicylates, l'amidopyrine et le phénylbutazone.

Le phénol est un agent inhibiteur à action efficace sur la libération d'histamine. Il bloque cette libération sans empêcher la désensibilisation en cours.

Il est suggéré qu'une combinaison entre l'antigène et l'anticorps cellulaire donne lieu à une entrée en action de courte durée d'un système d'enzymes facteur nécessaire à la production de la réaction anaphylactique. En présence d'agents inhibiteurs comme le phénol on peut supposer que le système d'enzymes est tout d'abord actif puis neutralisé de telle sorte que lorsque le phénol est supprimé il ne reste plus d'enzymes libres pour que s'achève la réaction.

Des données probantes de l'activation d'un système d'enzymes vérifiées par l'étude de la température et du pH sont présentées.

Les degrés de température entre lesquels le mécanisme anaphylactique peut fonctionner sont étroitement délimités.

Son activité peut être neutralisée passagèrement aux températures relativement basses — définitivement aux températures supérieures à 43°C .

Parmi les cations que contient la solution de Ringer seul le calcium semble jouer un rôle essentiel. Certaines observations indiquent que le calcium a une action activante sur le système d'enzymes intracellulaires dans l'anaphylaxie et qu'il joue ainsi un rôle quelque peu semblable à celui qu'il a dans la réaction complémentaire du sérum.

ZUSAMMENFASSUNG

Diesem Beitrag liegt das Studium der anaphylaktischen Reaktion durch Beobachtung der in den verschiedenen Stadien experimentell ausgelösten Hemmungsphänomene zugrunde.

Bei der Anaphylaxie kann die Histaminfreisetzung durch verschiedene Hemmsubstanzen verhindert werden wie mit Jodazetat antirheumatischen Substanzen und antipyretischen Stoffen wie Salicylaten Amidopyrin und Phenolbutazon.

Das Phenol ist eine Hemmsubstanz die wirksam die Histaminfreisetzung beeinflusst und es blockiert diese Freisetzung ohne die laufende Desensibilisierung zu blockieren.

Es wird vermutet, dass die Verbindung des Antigens mit dem zellulären Antikörper eine kurzdauernde Aktion eines Ferment systems notwendiger Faktor für die anaphylaktische Reaktion veranlasst. Man kann sich vorstellen, dass bei Anwesenheit einer Hemmsubstanz wie des Phenols das Ferment system anfangs aktiviert dann neutralisiert wird und zwar in folgender Weise, dass bei Entfernung des Phenols kein freies Ferment zur Auslösung der Reaktion mehr vorhanden ist.

Beweisende Daten für eine Aktivierung eines Ferment Systems werden anhand von Temperatur und pH Studien vorgebracht.

Die Temperaturen bei denen die Anaphylaxiereaktion vor sich gehen kann sind eng begrenzt.

Seine Aktivität wird durch niedrige Temperatur von 43°C und durch h

Unter der scheint nur zelluläre Ferment system bei der Anaphylaxie spielt und dass diese Rolle derjenigen in der Serumkomplementreaktion ähnlich ist.

RESUMEN

El objeto del presente trabajo es el estudio del mecanismo de la reacción anafiláctica mediante su inhibición en distintas fases del mismo. La liberación de histamina puede ser inhibida por varios inhibidores metabólicos como el iodoacetato o por sustancias antipiréticas y antirreumáticas como los salicilatos, amidopirina y fenilbutazona. El fenol es un inhibidor potente de la liberación de histamina y se ha demostrado que actúa sin impedir la desensibilización. Se sugiere que la combinación del antígeno con el anticuerpo celular activa un sistema enzimático efímero necesario para la reacción anafiláctica. En presencia de inhibidores como el fenol probablemente el sistema enzimático es inactivado luego de su activación inicial de tal modo que la cantidad de enzima remanente es insuficiente para completar la reacción.

La influencia del pH y de la temperatura constituyen un aporte en favor de la existencia de un sistema enzimático: el mecanismo anafiláctico funciona solamente en un pequeño margen de temperatura siendo inactivado reversiblemente a baja temperatura e irreversiblemente por encima de 43-45°C. De los cationes que contiene la solución Ringer sólo el calcio parece esencial probablemente actúa como activador del sistema enzimático intracelular en la anafilaxia con un papel semejante al que desempeña frente al complemento.

REFERENCES

- 1 MONGAR (J. L.) and SCHILD (H. O.) *J. Physiol.* 1957 **135** 301
- 2 MONGAR (J. L.) and SCHILD (H. O.) *J. Physiol.* 1957 **135** 320
- 3 MONGAR (J. L.) and SCHILD (H. O.) *J. Physiol.* 1957 **140** 272
- 4 DALE (H. H.) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1950 **50** 1017
- 5 SCHILD (H. O.) *Ciba Foundation Symposium on Histamine* 1956 139
- 6 HELLAWAY (C. H.) and TRATHWIE (E. R.) *Quart. J. exp. Physiol.* 1940 **30** 121
- 7 BROCKLEHURST (W. E.) *J. Physiol.* 1953 **120** 16P
- 8 BROCKLEHURST (W. E.) (*personal communication*)
- 9 RILEY (J. F.) and WEST (G. B.) *J. Physiol.* 1953 **120** 528
- 10 MOTA (I.) and VIGMAN (I.) *Nature* 1956 **177** 47
- 11 MOTA (I.) *J. Physiol.* 1958 (*in the press*)
- 12 COPENHAVER (J. H.), NAGLER, MARY (E.) and GITH (A.) *J. Pharmacol.* 1953 **109** 401
- 13 MONGAR (J. L.) and SCHILD (H. O.) *J. Physiol.* 1956 **131** 207
- 14 MOTA (I.), BERALDO (W. T.), FERRI (A. G.) and JUAQUEIRA (L. C. U.) *Nature* 1954 **174** 698
- 15 COONS (A. H.) In PAPFENHEIMER (A. M.) *The Nature and Significance of the Antibody Response* New York Columbia University 1953
- 16 HAURWITZ (F.) In PAPFENHEIMER (A. M.) *The Nature and Significance of the Antibody Response* New York Columbia University 1953
- 17 PARROT (J. I.) *C. R. Soc. Biol. Paris* 1942 **136** 361
- 18 MONGAR (J. L.) *Experientia* (*in the press*) 1958
- 19 FERRY (J. D.) *Physiol. Rev.* 1954 **34** 753
- 20 DALE (H. H.) *J. Pharmacol.* 1913 **4** 167
- 21 MONGAR (J. L.) (*to be published*)
- 22 LEVINE (L.), COWAN (R. M.), OSLER (A. G.) and MAYER (M. M.) *J. Immunol.* 1953 **67** 367

HISTAMINE AND OTHER MEDIATORS IN HYPERSENSITIVITY REACTIONS

by

W E BROCKLEHURST

(National Institute for Medical Research Mill Hill London)

No one today would ascribe all the effects observed in anaphylaxis to histamine alone. Nevertheless opinions differ widely regarding the relative importance of histamine and diverge even further on the question of what other substances are involved and indeed if certain effects are attributable to humoral substances at all. I cannot hope to discuss all the aspects of this question but shall endeavour to present evidence and argument sufficient to permit a rational evaluation of the importance of various known substances.

It is reasonable to assume that one of the earliest results of the union of antigen with antibody is a rather specialized form of damage to the tissue and that this leads to the activation of enzymes and the freeing or formation of substances having pharmacological activity. Hence it is to be expected that different tissues will suffer varying degrees of primary damage

well suffer damage but we have not yet discovered how to demonstrate it histologically. Secondary effects such as the occurrence of active pharmacological agents will similarly vary with the tissue depending upon the presence of active substances in a bound form or substrates which can give rise to active substances as well as the requisite enzymes or other mechanism for making them active.

As an illustration of the differences due to tissues Table I shows the amounts and types of gut contracting activity released by the antigen from particles of various blood free organs of the same guinea pig

TABLE I

Gut contra ting substan es which diffuse out of particles of various blood free tissues tal en from the sam sensitized guinea pig when the tissue is suspended in Tyrode solution containing the antigen

| | HISTAMINE IN MCG/GRAM | SRS A IN UNITS | OTHER SUBSTANCES |
|---------------------|--------------------------|----------------|---------------------|
| Lung | 7 000 | 300 | Nil |
| Aorta or Vena Cava | 800 | 45 | Nil |
| Uterus | 200 | 20 | ? |
| Trachea | 500 | trace | Nil |
| Skin | 30 | ? | + |
| Pancreas | 250 | 10 | + |
| Cerebral hemisphere | Nil | Nil | Nil |
| Skeletal muscle | Nil | Nil | Nil |
| Liver | Nil | Nil | Nil |

Apart from differences in the active substances formed the observed response will be decided by what types of reactive tissue are within range of these substances and here such factors as rate of destruction or inactivation diffusibility and the proximity of the site of action to the site of release must be operative

As an illustration of the difference in response which may be expected from the same organ from different species or even from closely related tissues of the same species Table II shows the comparative pharmacology of smooth muscle from the trachea or bronchioles of several species

There are yet further complications The antigen antibody reaction

TABLE II

The minimum effective concentrations of drugs on isolated bronchial muscle expressed as μ g of base per ml

| | BRONCHIOLES | | | TRACHEA | | |
|---------------|-------------|----------------|------|---------|-----------|------|
| | 5 HT | HISTAMINE | ACh | 5 HT | HISTAMINE | ACh |
| Cat | 0.01 | 20 | 0.1 | 0.02 | > 20 | 0.05 |
| Rat | 0.01 | usually > 5 | 0.04 | 0.1 | > 5 | 0.04 |
| Dog | 0.05 | 0.3 | 0.1 | 0.05 | 0.3 | 0.1 |
| Guinea pig | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.4 |
| Rabbit | > 8 | 0.5 | 0.2 | > 8 | > 5R | 0.4 |
| Rhesus monkey | > 20R | 0.5 | 0.1 | 0.02 | 0.5 | 0.01 |
| Man | > 20R | 0.2 | 0.1 | — | — | — |

R denotes reduction in the case of human bronchial and rabbit trachea and a reduction in the response to ACh when 5 HT and ACh are applied simultaneously to the monkey bronchiole

can give rise to an immediate or a delayed response the reason being obscure but the mechanism undoubtedly being different in the two cases. It is also becoming clear that the hormone balance of the animal can greatly modify tissue reactions and may therefore influence different antigen antibody reactions to a varying degree.

The sum of these considerations leads to the conclusion that an exact replication of the response to the antigen antibody reaction can only be expected if the tissues are from the same organ of the same species and if the animals were under a comparable state of hormonal control and had a similar type and intensity of sensitization.

I have introduced my subject in this way because I believe that clinicians generally are not interested in what goes on in the guinea pig or rat unless there is reason to suppose that it also occurs in man. Furthermore whilst there may be certain points of similarity between the reactions primarily involving skin, blood vessels, nasal mucous membrane, lung etc. the details of the reaction and the various therapeutic problems which arise from these may be quite different.

Thanks to the excellent antagonist drugs now available I believe that histamine is no longer the most important therapeutic problem and that
Thus
so that

Histamine

In 1929 Dale (1) said: "We may picture the anaphylactic shock (therefore) as the result of cellular injury. Whether this is general or localized in a particular organ, histamine will be released and its effects will be prominent in the resulting reaction imposing a general resemblance to the syndrome produced by histamine itself on the symptoms seen in each species." As a general statement that histamine is released in anaphylaxis this cannot be disputed. Where anomalies exist they can usually be attributed either to the rapid release of histamine at particular sites during anaphylaxis in a manner which cannot be satisfactorily paralleled by injection or other form of administration or alternatively to the tissue being relatively unresponsive to histamine compared with its sensitivity to other substances which are now known or believed to occur. The variation in the therapeutic usefulness of antihistamine substances in different conditions provides some degree of analysis for any particular allergic state. In urticaria the amounts of histamine and the sites at which it acts are such that the antihistaminic drug can reach the site in an adequate concentration. Since this therapy is successful, substances other than histamine cannot contribute seriously to the condition. In the rat a comparable condition (passive cutaneous anaphylaxis) is normally accompanied by histamine release but in this species doses of antihistamine drugs coupled with pretreatment of the animal to reduce the histamine present in the skin to 10 p. 100 of normal do not influence the reaction (2). In this case therefore although histamine is released it contributes little to the observed response this being due either to direct damage or to the participation of other active substances.

Few anaphylactic states permit such clear conclusions regarding histamine. Let us consider the case of asthma. Only certain types of early case derive any material benefit from antihistamine drugs alone and many cases do not seem to be affected at all. Yet we know that human asthmatic lung releases large amounts of histamine (3, 4) and that histamine causes severe spasm of the smooth muscle of the bronchioles. Even *in vitro* however where it is possible to employ antagonist substances at concentrations well above those practicable in therapy, the smooth muscle contraction produced when the specific antigen is applied to asthmatic bronchioles cannot be greatly diminished (3). This suggests that in this case also other substances are involved, or that the response is a direct result of the union of antigen with antibody. However this tissue contains large amounts of histamine and although we know that large amounts are released we do not know exactly where this occurs or what concentrations are reached locally. It is therefore possible that in severe asthma histamine is released locally in quantities too great for the antagonist drugs to block completely.

In the particular case of human asthma a slow reacting substance (SRS-A) now appears to be responsible for part of the bronchospasm previously attributed to histamine (4) so that both substances must be suppressed before the bronchospasm can be overcome. This example therefore illustrates that even in conditions which do not appear to benefit significantly from anti-histamine treatment histamine may still be important.

Heparin

It is highly probable that heparin, chondroitin sulphate or some similar substance is freed from mast cells whenever histamine is released from them. In some species notably the dog the resulting increase in the clotting time of the blood is a feature of anaphylaxis. Heparin causes no untoward effects and in some cases at least its release may be beneficial in preventing extravascular clotting of plasma proteins which have leaked out of the capillaries and by reducing the tendency for damaged cells of the vascular endothelium to collect platelets and leucocytes. The latter effect has been demonstrated by Lecomte and Hughes (5) on the Arthus reaction in the mesentery of the rabbit. The platelets and leucocytes of this animal are rich in substances having pharmacological activity and the blood is regarded as the major shock organ in this species so that heparin release may well reduce the severity of damage and symptoms in anaphylaxis. In other species heparin may have a similar but much less important action.

Acetylcholine

This substance has long been an unknown quantity in anaphylaxis. Those who believe it to be important cite the beneficial effects of atropine and related substances and the adverse effects of anti-cholinesterases on bronchospasm and glandular secretion. Both glandular activity and normal bronchial tone are controlled by cholinergic nerves and atropine will therefore suppress these even in the absence of anaphylaxis. The stress of dyspnoea in asthma may well increase vagal activity and atropine would

then be beneficial but no objective information is available. Excessive viscid secretions in the bronchioles undoubtedly contribute to the embarrassment of ventilation in asthma although acetylcholine might be the active agent other substances such as bradykinin might equally well be involved since bradykinin is known to raise the rate of secretion of salivary glands even in the presence of atropine (6). The bronchospasm of anaphylaxis *in vivo* would be somewhat reduced by atropine even if acetylcholine played no part because the contraction would start from a lower level of resting tonus and atropine is known to cause a non specific depression of the response of certain smooth muscle organs to histamine and many other substances.

In experiments upon the mechanism by which active substances were released during anaphylaxis from perfused guineapig lung I used diisopropylfluoro phosphonate to inhibit various enzymes which might have been acting. Even in the maximum practicable concentration this inhibitor reduced but did not abolish the yield of active substances and when present only during the period before the addition of antigen it modified the time course of release but not the total output of histamine and SRS A (12). Pretreatment of the lung with DFP will destroy all cholinesterase activity and any acetylcholine resulting from the antigen antibody reaction should then be detectable in the perfusion fluid leaving the tissue. When such perfusates were tested on the esterized dorsal muscle of the leech no acetylcholine was found although small amounts of acetylcholine added to the fluid entering the lungs were detected quantitatively in the outflow showing that no destruction had occurred during passage through the organ. Table III shows the amounts of histamine and SRS A released and the upper limit of acetylcholine which could have escaped detection in these experiments. It is clear that under the conditions of the experiment acetylcholine is not released in quantities sufficient to contribute to the symptoms of anaphylaxis and furthermore that acetylcholine is not responsible for the release of histamine as has been postulated by Danielopolu (7).

TABLE III

Active substances present in fresh samples of effluent from perfused guinea pig lungs submitted to anaphylaxis *in vitro* after treatment with DFP 2×10^{-3} g/ml for 10 minutes

*Assay for ACh performed on esterized leech muscle
very shortly after collection
Histamine and SRS A assayed on guinea pig ileum*

| SAMPLE | HISTAMINE µg/ml | SR A unit/ml | ACh µg/ml |
|--------|--------------------|-----------------|--------------|
| 1 | 1.2 | 80 | 0.002 |
| 2 | 0.7 | 80 | |
| 3 | 0.55 | 20 | |
| 4 | 0.35 | 18 | |
| 5 | 0.14 | 16 | |

Controls (1) 0.005 μg ACh added to 1 ml sample 1 and treated exactly as other samples gave biological response equivalent to ACh 0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$

(11) ACh 0.2 μg slowly added to inflow to perfused lung after collection of samples and 40 mls effluent collected during 10 minutes. Effluent should contain 0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ assay value = 0.007 $\mu\text{g}/\text{ml}$

A duplicate experiment gave similar results

5 hydroxytryptamine

This substance is present in the platelets of all species examined but the amount varies greatly with the species reviewed by Levy (8). Man and the guinea pig have relatively little whereas the rabbit has 30 times as much. Humphrey and Jacques (9) have shown that 5 HT is released from platelets *in vitro* under conditions which would seem to resemble those existing during anaphylaxis *in vivo*. If such a release occurs in human anaphylaxis it is doubtful if 5 HT contributes to the observed symptoms because destruction takes place at a high rate in the bloodstream when 5 HT is continuously infused in man (10) and also because when destruction is prevented by 5 hydroxytryptophane the accumulated 5 HT produces severe diarrhoea whereas no dyspnoea either of bronchomotor or vasomotor origin occurred (11).

It is clearly possible that the effects produced by substances in the bloodstream may bear little resemblance to those produced by local application to particular tissues. Herxheimer (13) found that inhalation of an aerosol of a buffered solution of 5 HT produced little effect in man although it caused bronchospasm in guinea pigs. This agrees with the results obtained with isolated bronchioles (Table II) which show that 5 HT does not constrict human bronchioles and that large doses actually relax them whereas bronchioles from various other species notably the cat contract vigorously to quite low concentrations.

I have found that active shock perfusate from guinea pig lungs had no effect on the rat's uterus and therefore did not contain any significant amount of 5 HT although large amounts of histamine and SRS A were present. This result corresponds with Herxheimer's observation (14) that antagonists to 5 HT failed to protect sensitized guinea pigs submitted to an aerosol of antigen as assessed by his micro shock method.

There is thus no evidence that 5 HT plays any part in anaphylactic reaction in the lung of man or the guinea pig. The muscle of human bronchioles does not respond to it (although by analogy with the Rhesus monkey that of the trachea might) and none has been found in the effluent perfusate from shocked lung although histamine and SRS A were present.

In other sites and other species however 5 HT may play a part in anaphylaxis. Fink (15) has reported that anaphylactic contraction of the sensitized uterus of the mouse can be abolished by LSD (*). When I performed comparable experiments using the uterus of the passively sensitized rat I was surprised to find (16) that whilst the response to 5 HT was reduced by a factor of 400 by the antagonist LSD the response to the

(*) Lysergic acid diethylamide

antigen was apparently unchanged. Furthermore no tachyphylaxis to 5 HT was seen after the anaphylactic response as would be expected if 5 HT had been present in the tissue during the period of contact with the antigen. 5 HT is more active than any other substance in producing oedema in the skin of the rat (17-18). However Inderbitzen and Craps (19) found that the oedema resulting from passive cutaneous anaphylaxis in the rat was not reduced when the animal was treated with maximal doses of both antihistamine and anti 5 HT drugs (which reduced the effect of intradermal 5 HT by a factor of 1000) although the reaction caused some loss of both histamine and 5 HT from the skin. Humphrey and I (20) obtained somewhat similar results when in addition the histamine and 5 HT content of the skin was depleted by treating the animals with courses of compound 48/80 and reserpine. It seems that 5 HT does contribute to anaphylactic reactions in the skin of the rat but it represents only one of at least 3 mechanisms each able to cause the observed increase of capillary permeability. However 5 HT could not play a comparable role in man because when injected intradermally into human skin it produces vasoconstriction (21). The participation of 5 HT in the anaphylactic contraction of smooth muscle organs such as the ileum which contains a considerable amount and the uterus which responds to low concentrations has not as yet been adequately studied.

Bradykinin

When beta globulin from most species is digested by trypsin bradykinin is formed (22-23). Other enzymes (e.g. venoms) can act similarly and simple contact between plasma and glass leads to the formation of polypeptides having similar properties (24). The various similar products are now grouped under the title plasma kinins (25). The results which I shall mention have been obtained with or related to bradykinin itself. Beraldo (26) reported that shortly after the onset of anaphylactic shock in the dog a substance which resembled bradykinin was detectable in the blood. The amount was small and was not considered to contribute significantly to the symptoms of anaphylaxis. There is no evidence regarding other species. Anaphylactic shock in perfused isolated lungs of the guinea pig does not cause the appearance of detectable amounts of bradykinin nor was any found in comparable experiments with human lung (12). Although the smooth muscle of the gut and uterus of many species contracts to bradykinin that of the bronchial tree does not respond even to large doses whilst that of the vascular system relaxes.

Increased capillary permeability results from intradermal injections of

for human skin contains protease (29) which could be activated either as a direct consequence of the union of antigen with antibody or indirectly as a result of mild damage to the dermis. Similarly damage to the capillaries would permit the escape of plasma proteins and thus create favourable

Controls (i) 0.005 μg ACh added to 1 ml sample 1 and treated exactly as other samples gave biological response equivalent to ACh 0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$

(ii) ACh 0.2 μg slowly added to inflow to perfused lung after collection of samples and 40 mls effluent collected during 10 minutes. Effluent should contain 0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ assay value = 0.007 $\mu\text{g}/\text{ml}$

A duplicate experiment gave similar results

■ hydroxytryptamine

This substance is present in the platelets of all species examined but the amount varies greatly with the species reviewed by Levy (8). Man and the guinea pig have relatively little whereas the rabbit has 30 times as much. Humphrey and Jacques (9) have shown that 5-HT is released from platelets *in vitro* under conditions which would seem to resemble those existing during anaphylaxis *in vivo*. If such a release occurs in human anaphylaxis it is doubtful if 5-HT contributes to the observed symptoms because destruction takes place at a high rate in the bloodstream when 5-HT is continuously infused in man (10) and also because when destruction is prevented by 5-hydroxytryptophane the accumulated 5-HT produces severe diarrhoea whereas no dyspnoea either of bronchomotor or vasomotor origin occurred (11).

It is clearly possible that the effects produced by substances in the bloodstream may bear little resemblance to those produced by local application to particular tissues. Herxheimer (13) found that inhalation of an aerosol of a buffered solution of 5-HT produced little effect in man although it caused bronchospasm in guinea pigs. This agrees with the results obtained with isolated bronchioles (Table II) which show that 5-HT does not constrict human bronchioles and that large doses actually relax them whereas bronchioles from various other species notably the cat contract vigorously to quite low concentrations.

I have found that active shock perfusate from guinea pig lungs had no effect on the rat's uterus, and therefore did not contain any significant amount of 5-HT although large amounts of histamine and SRS-A were present. This result corresponds with Herxheimer's observation (14) that antagonists to 5-HT failed to protect sensitized guinea pigs submitted to an aerosol of antigen as assessed by his micro shock method.

There is thus no evidence that 5-HT plays any part in anaphylactic reaction in the lung of man or the guinea pig. The muscle of human bronchioles does not respond to it (although by analogy with the Rhesus monkey that of the trachea might) and none has been found in the effluent perfusate from shocked lung although histamine and SRS-A were present.

In other sites and other species, however 5-HT may play a part in anaphylaxis. Fink (15) has reported that anaphylactic contraction of the sensitized uterus of the mouse can be abolished by LSD (*). When I performed comparable experiments using the uterus of the passively sensitized rat I was surprised to find (16) that whilst the response to 5-HT was reduced by a factor of 400 by the antagonist LSD the response to the

antigen was apparently unchanged. Furthermore no tachyphylaxis to 5 HT was seen after the anaphylactic response as would be expected if 5 HT had been present in the tissue during the period of contact with the antigen. 5 HT is more active than any other substance in producing oedema in the skin of the rat (17, 18). However, Inderbitzen and Craps (19) found that the oedema resulting from passive cutaneous anaphylaxis in the rat was not reduced when the animal was treated with maximal doses of both antihistamine and anti 5 HT drugs (which reduced the effect of intradermal 5 HT by a factor of 1000) although the reaction caused some loss of both histamine and 5 HT from the skin. Humphrey and I (20) obtained somewhat similar results when in addition the histamine and 5 HT content of the skin was depleted by treating the animals with courses of compound 48/80 and reserpine. It seems that 5 HT does contribute to anaphylactic reactions in the skin of the rat but it represents only one of at least 3 mechanisms each able to cause the observed increase of capillary permeability. However 5 HT could not play a comparable role in man because when injected intradermally into human skin it produces vasoconstriction (21). The participation of 5 HT in the anaphylactic contraction of smooth muscle organs such as the ileum which contains a considerable amount and the uterus which responds to low concentrations has not as yet been adequately studied.

Bradykinin

When beta globulin from most species is digested by trypsin bradykinin is formed (22, 23). Other enzymes (e.g. venoms) can act similarly and simple contact between plasma and glass leads to the formation of polypeptides having similar properties (24). The various similar products are now grouped under the title plasma kinins (25). The results which I shall mention have been obtained with or related to bradykinin itself. Beraldo (26) reported that shortly after the onset of anaphylactic shock in the dog a substance which resembled bradykinin was detectable in the blood. The amount was small and was not considered to contribute significantly to the symptoms of anaphylaxis. This substance is also detectable in other species.

smooth muscle of the gut and uterus of many species contracts to bradykinin that of the bronchial tree does not respond even to large doses whilst that of the vascular system relaxes.

Increased capillary permeability results from intradermal injections of

would permit the escape of plasma proteins and thus would be favourable

conditions for local proteolytic activity during subsequent stages of the reaction

Although the isolated blood free lung does not form bradykinin during anaphylaxis and although this substance does not seem to contribute to bronchospasm it may nevertheless play some part *in vivo*. Some degree of damage in the lung tissue and an increase of permeability of the capillaries may well result from the antigen antibody reaction either directly or by the action of histamine and other substances. A situation similar to that postulated for the skin might then exist, for the lung is very rich in proteases (30). Any bradykinin formed here would presumably lead to oedema, particularly in loose connective tissue and to an increase in the secretions of the bronchial glands both effects being established clinical findings in prolonged anaphylactic states

Permeability factors

Substances such as α and β globulins of plasma — G_2 fraction (31, 32) and leucotaxine (33, 34, 35) have never been proved to play any part in antigen antibody reactions because methods of proof have not yet been developed. Nevertheless conditions favourable for these substances almost certainly occur in tissue and the kind of effect which these substances can produce fits readily into the clinical picture particularly that of skin reactions

Any increase in capillary permeability whether resulting from direct damage or histamine release would permit the escape of plasma globulins and thus prolong the condition. The situation would be very similar to that which has been suggested for bradykinin and might occur in any tissue the duration of the effect of G_2 α -globulin would be governed by the ability of the tissue enzymes to destroy it

If cells suffer moderately severe damage the cathepsins will escape and these enzymes would vary in type with the kind of cell from which they came and thus with the site of the reaction. Outside the cell these enzymes have various proteolytic actions and would presumably attack the damaged cells from which they came and adjacent tissue, thus forming leucotaxine—a name given to a group of peptides which contain about 14 amino acids. Leucotaxine increases capillary permeability and by chemotactic attraction causes leucocytes to leave the capillaries and accumulate in the tissue. Its formation would depend upon tissue damage of moderate severity or particular type and would not be immediate. This delay, and its properties would suggest a role for leucotaxine in the tuberculin reaction, allergic eczemas and periarteritis

SRS A

This substance has been the main subject of my research during the last seven years. It is formed in the perfused tissue when sensitized lung of man, monkey, guinea pig or rabbit is challenged by the specific antigen and is found together with histamine in the effluent perfusion fluid. The routine test object is the guinea pig's ileum treated with a high concentration of an antihistamine drug, to block the effect of histamine and reveal that of SRS A (4)

The existence of this substance was reported in 1940 (36) but until the introduction of specific antihistamine drugs detailed study was not practicable. It has now been found that of the few smooth muscle preparations which are caused to contract by SRS A one is human bronchial muscle so that the existence of this substance has obvious implications in clinical medicine.

SRS A comes from the lung tissue itself as a result of the antigen-antibody reaction. This has been shown by the following experiments: (i) cleanly perfused lung gives yields of SRS A which are as large as those from lung which still contains some blood. Furthermore the addition of normal serum does not increase the yield. (ii) If the lungs are taken from animals which have been treated with antiserum to destroy their platelets a considerable yield of SRS A is still obtained. (iii) When the effluent perfusate is tested within 30 seconds of leaving the lung the SRS A is already present and no further activity develops on storage.

has been washed out of this tissue by the perfusion fluid (12). SRS A must therefore be formed or converted into an active form by the anaphylactic reaction and thus differs from histamine which is freed from a pre-existing store. This difference in mechanism of release from the lung is suggested by the time course of appearance of the two substances in the shock perfusate. Table IV refers to the results obtained with perfused human asthmatic lung challenged *in vitro* by one of the major antigens. Experiments with guinea pigs gave substantially the same picture.

TABLE IV

Assay on the atropinized guinea pig ileum of samples of effluent collected from a perfused segment of human asthmatic lung (about 200 g) before and after the addition of antigen (birch pollen) to the perfusion fluid

| ASSAY | BEFORE ANTIGEN | AFTER ANTIGEN — TIME IN MINUTES | | | | |
|---|----------------|---------------------------------|-----|-----|------|-------|
| | | 0 1 | 2 4 | 5 0 | 1 28 | 29 31 |
| Total gut contracting activity per minute expressed as μ g histamine | Nd | 0.5 | 30 | 9 | 5 | 2 |
| Percentage of activity (*) which remains when the response to histamine is abolished (**) | Nd | ? | 24 | 40 | 50 | 70 |

(*) The activity was compared with the activity of a known standard (10 μ g/ml) before adding metopiramine.
 (**) Metopiramine (neonaerganpyridamine) 10^{-4} g/ml.

Whereas histamine is freed suddenly in a great flood and thereafter falls off rapidly SRS A release begins concurrently with or very shortly after that of histamine and has no early explosive component. The maximum rate of release is rapidly reached and thereafter the rate decreases gradually during 30 minutes or longer. Such a time course of SRS A output would be expected if the mechanism by which it was formed was activated very rapidly as a result of the antigen antibody union and thereafter became inactivated slowly, possibly with some concurrent reduction in the amount of substrate available.

SRS A is not released from perfused lung by histamine or acetylcholine neither is its release during anaphylaxis influenced by antihistamine drugs there is therefore no reason to suppose that it occurs either as a consequence of histamine release or as the result of vagal activity.

The source of the SRS A used in all the experiments on its pharmacology has been the guinea pig lung. Human asthmatic lung is too scarce to permit more than a few experiments with human SRS A but fortunately guinea pig SRS A appears to be the same substance (4). When active perfusate from the two species is purified by the same charcoal method losses of the same order are sustained the purified products migrate electrophoretically in parallel fashion although with heavy loss of activity in each case. Charcoal purified SRS A from the two species causes contractions of the guinea pig ileum which are identical in profile and show the same dose response relationship both products also cause contraction of normal human bronchioles *in vitro*. It is therefore believed that the two species produce SRS A having the same or very closely similar properties.

Although lung from both man and the guinea pig produce SRS A during anaphylaxis the isolated bronchioles from the two species have a quite different order of sensitivity to it. Guinea pig bronchioles and trachea *in vitro* have failed to show any response to SRS A in a concentration 4 to 10 times that which contracts human bronchioles although all the preparations contract to similar concentrations of histamine or acetylcholine. If these tissues behave in this way *in vivo* it follows that SRS A contributes much less to the anaphylactic bronchospasm of the guinea pig than it does during asthma in man this could account for the different degree of protection which the antihistaminic drugs can exert in the two species. Since SRS A has a very prolonged action and does not appear to produce tachyphylaxis it has the requisite properties for producing *status asthmaticus*. Only man will behave in this way since the bronchioles of the guinea pig and even of the Rhesus monkey are much less reactive to SRS A.

From a consideration of the relative potencies of histamine and SRS A on the guinea pig ileum and human bronchioles and the assay values of the active perfusate from human asthmatic lung some idea can be obtained of the relative contribution which each substance makes to the bronchospasm in human asthma. Table IV shows that when fractions of perfusate collected during various periods are assayed on the gut 14 p 100 40 p 100 50 p 100 and 70 p 100 respectively of the total activity is attributable to SRS A. The effective dose levels for human bronchioles differ from those for the guineapig gut being about 3 times greater in the case of SRS A and at least 10 times greater in the case of histamine. Therefore

—ignoring the differences in dose response relationship—the percentage of the total effect of human shock perfusate on human bronchioles which would be attributable to SRS A would be 33 p 100 66 p 100 75 p 100 and 87 p 100 in the various samples. I quote these very approximate figures simply to show that SRS A is not merely a curiosity but probably is capable of producing a serious broncho constriction even when the effects of histamine are eliminated. Schild *et al* (3) who studied isolated bronchioles from asthmatic patients found that more than 70 p 100 of the anaphylactic contraction could not be prevented by very high concentrations of an antihistamine drug. This mepyramine resistant contraction can now be explained as due to SRS A the effect of which was unmasked when that of histamine had been abolished. SRS A is a highly active acidic substance the purest samples being effective on the guinea pig ileum at a concentration of 1 $\mu\text{g/ml}$. Purification is difficult and even samples which had been submitted to electrophoresis as the final stage of separation gave infra red absorption spectra which showed that impurities were still present. The absorption spectra therefore provide only limited information the most active sample was predominantly carbohydrate and there was no evidence for the presence of either phosphorous or amino acids although small amounts could have been masked.

Samples of sufficient size and purity to be tested in man have not yet been obtained. I do not know therefore whether SRS A can produce any effects other than bronchospasm.

Antagonist drugs have been tried against SRS A using the cavy ileum as test object. Significant reduction of the response to SRS A was caused by an increase in the calcium concentration of the bath fluid and also by atropine 10 g/ml isoprenaline 10^{-7}g/ml adrenaline 10^{-6}g/ml theophylline 10^{-3}g/ml and then on ionic detergent Triton WR 1336 10^{-3}g/ml . None of these substances acts specifically against SRS A since the response of the cavy ileum to other active substances was depressed also. The effect of calcium was noticeable when the concentration was raised from 4 to 5 milli equivalents per litre and at 8 milli equivalents per litre the contraction was reduced by 50 p 100. This observation would appear to offer a rational explanation for the inclusion of calcium with anti histamine solutions for inhalation in the treatment of asthma. WR 1336 is a wetting agent used as an aerosol in the cold steam treatment of bronchial congestion. It has been thought to act by liquifying the secretions but since it inhibits sustained contractions of the ileum it may also relax bronchial muscle in a non specific manner. Atropine has a similar effect on human bronchial rings to that observed on the ileum.

Anaphylaxis can be totally suppressed by the removal of all calcium ions neither histamine nor SRS A is then released from sensitized lung by the antigen. If the tissue is perfused with solution containing DFP at maximum solubility (approx $2 \times 10^{-3}\text{g/ml}$) before and during the addition of antigen the yields of both histamine and SRS A are reduced to about 20 p 100 of the control values. These experiments failed to differentiate the release of histamine from the formation of SRS A this may be because these inhibitors act at a very early stage in the reaction possibly even at the union of antigen with antibody. Enzyme antagonists acting on the final reactions actually responsible for the rapid release of histamine of the much slower

formation of SRS A would have much less time to act upon the release mechanism than upon the more continuous process of formation and would thus be expected to be more successful in reducing the yield of SRS A than of histamine

Until a potent (and preferably specific) antagonist is found the importance of SRS A in anaphylaxis cannot be properly assessed but it is clearly of potential importance particularly in human asthma

I have endeavoured to present a critical but rational survey of the humoral factors which may play some part in hypersensitivity reactions. It is abundantly clear that great differences exist between these reactions in different tissues and in different species and it is therefore extremely dangerous to argue by analogy in this field. Even in the simpler matter of the effects of active substances on various tissues some show a great deal more uniformity of action than others. Many of the substances which have been considered are of recent discovery and only limited pharmacological data are available. Since these data seldom relate directly to man some recourse to analogy however unsatisfactory cannot be avoided at present if a reasonably complete appraisal of the clinical problems is to be made.

In most hypersensitivity reactions particularly those which are prolonged there must be many contributory factors the relative importance of any one of these varying with the stage which the reaction has reached. Indeed each stage represents a separate biochemical problem and at present we know only a little about very few.

SUMMARY

If a pharmacologically active substance can cause a tissue to respond in a manner which is also known to result from an antigen antibody reaction this fact alone may have little significance. However if the active substance can also be shown to exist in the same tissue during the antigen antibody reaction it becomes highly probable that it contributes to the observed effect. There is a strong temptation to extend such a conclusion by assuming that similar organs of the same species or the same organ from different species will react in the same way this is frequently invalid and misleading.

The probable role of histamine 5 hydroxytryptamine and SRS A (a slow reacting substance) in hypersensitivity states in various tissues and species particularly man is examined critically on the basis of the above criteria. The possible participation in certain reactions of other substances such as plasma kinins heparin leucotaxine and permeability factors is considered although definite evidence is scanty. Certain of the conclusions reached are as follows —in all cases in which histamine causes an increase in capillary permeability this effect will probably be prolonged by plasma kinins and globulin permeability factors in human asthma the bronchospasm can be accounted for by histamine and SRS A whilst the oedema of connective tissue and increased glandular activity may be caused in part by plasma kinins it is unlikely that 5 HT is important either in asthma

or skin reactions in man prolonged and delayed reactions in skin may involve leucotoxine probably associated with plasma kinins and permeability factors where the adhesion of leucocytes and platelets to the capillary endothelium occurs in the reaction heparin may reduce this

RÉSUMÉ

Lorsqu'une substance pharmacodynamique peut provoquer pour un tissu une réaction semblable à celle d'un antigène à un anticorps ce fait seul peut n'avoir que peu de signification

Cependant si la présence de cette même substance active dans ce même tissu au cours de la réaction antigène anticorps est démontrée il devient extrêmement probable qu'elle participe à la production des effets alors observés

On est fortement tenté de donner à cette conclusion une portée plus générale en admettant que les mêmes organes d'une même espèce animale ou les mêmes organes d'autres espèces sont appelés à réagir de la même façon or cela est souvent inexact et peut entraîner des erreurs

Prenant pour bases ces données il est procédé à un examen critique du rôle probable joué pour divers tissus et diverses espèces plus particulièrement chez l'homme dans les états d'hypersensibilité par la 5-hydroxytryptamine et le SRS A (substance à réaction lente)

La possibilité de participation à certaines réactions d'autres substances est examinée ainsi que les facteurs déterminant la perméabilité bien que les données définitivement contrôlées soient rares (plasma kinine · heparine leucotoxine)

L'auteur expose certaines des conclusions auxquelles il est parvenu — dans tous les cas où l'histamine provoque une plus grande perméabilité capillaire la durée de cet effet est vraisemblablement prolongée par les plasma kinines et par le degré de perméabilité des globulines

— dans l'asthme chez l'homme le spasme bronchique peut être attribué à l'action de l'histamine et de la SRS A alors que l'œdème des tissus connexes et l'activité glandulaire accrue peuvent être dus en partie aux plasma kinines

— une action importante de la 5-HT est improbable sur les réactions cutanées ou l'asthme chez l'homme

— les réactions cutanées de longue durée et différées peuvent impliquer une action de la leucotoxine probablement associée aux plasma kinines et au phénomène de perméabilité

— dans le cas d'adhérence de leucocytes et de plaquettes sanguines à l'endothélium capillaire l'heparine peut exercer une action reductrice

ZUSAMMENFASSUNG

Wenn eine pharmakologisch wirksame Substanz ein Gewebe veranlassen kann in solcher Art und Weise zu reagieren wie man es unter dem Einfluss einer Antigen-Antikörperreaktion kennt so hat diese Tatsache an und für sich geringe Bedeutung Wenn hingegen die aktive Substanz

im gleichen Gewebe während der Antigen Antikörperreaktion nachgewiesen werden kann dann wird es sehr wahrscheinlich dass diese Substanz für den beobachteten Effekt verantwortlich ist Grosse Versuchung besteht eine solche Anschauung durch die Annahme zu erweitern dass gleiche Organe der gleichen Spezies oder ein gleiches Organ von verschiedenen Spezies in gleicher Weise reagieren dies trifft aber oft nicht zu und führt zu falschen Schlüssen

Die wahrscheinliche Rolle von Histamin 5 Hydroxytryptamin und SRS-A (eine langsam reagierende Substanz) wird bei Überempfindlichkeitszuständen in den verschiedenen Geweben und bei verschiedenen Spezies besonders beim Menschen kritisch untersucht indem als Grundlage die obigen Kriterien berücksichtigt werden Die mögliche Beteiligung bei gewissen Reaktionen von anderen Substanzen wie Plasma Kinine Heparin Leukotoxin und Permeabilitätsfaktoren wird in Erwägung gezogen obgleich definitive Beweise hierfür nur karglich vorhanden sind Schlüsse die man aus den bisherigen Versuchsergebnissen ziehen kann

— Bei allen Fällen in denen Histamin eine gesteigerte Kapillarpermeabilität bewirkt wird dieser Effekt durch Plasma Kinine und Globulin Permeabilitätsfaktoren verlängert Beim menschlichen Asthma kann der Bronchospasmus durch Histamin — und SRS A Wirkung erklärt werden während das Ödem der Bindegewebe und die gesteigerte Drüsentätigkeit zum Teil von Plasma Kininen verursacht werden konnten — Es ist unwahrscheinlich dass 5 HT beim Menschen für Asthma oder Hautreaktionen von Bedeutung ist — In der Haut konnte Leukotoxin für verlängerte und verzögerte Reaktionen verantwortlich sein wahrscheinlich gekoppelt mit Plasma Kininen und Permeabilitätsfaktoren — Wo während der Reaktion eine Adhäsion an den Endothelien von Leukozyten und Blutplättchen auftritt dürfte Heparin dies reduzieren

RESUMEN

El hecho de que una sustancia farmacológicamente activa produzca sobre un tejido un efecto semejante al producido por la reacción antígeno anticuerpo no tiene mucha importancia pero si además dicha sustancia aparece durante la reacción inmunológica entonces es muy probable que realmente contribuya al efecto observado Generalizar esta conclusión y suponer que órganos similares de una misma especie animal o el mismo órgano de diferentes especies reaccionan de la misma manera conduce muy a menudo a resultados falsos

Teniendo en cuenta estas consideraciones el autor examina críticamente el probable papel desempeñado por la histamina la 5 hidroxitriptamina y la SRS A (*slow reacting substance*) en los estados de hipersensibilidad de varios tejidos y especies en particular en el hombre Considera asimismo aunque los datos son escasos la posible participación de otras sustancias tales las kininas plasmáticas heparina leucotaxina y los factores de permeabilidad Algunas de las conclusiones son las siguientes en todos los casos en que la histamina produce un aumento de la permeabilidad capilar este aumento es probablemente prolongado por las kininas plasmáticas y ciertas globulinas el broncospasmo del asma humano puede ser explicado

por la acción de la histamina y de la SRS A en tanto que el edema del tejido conectivo y el aumento de la actividad glandular son debidos parcialmente a las kininas del plasma es poco probable que la 5 HT tenga importancia en el asma o las reacciones cutáneas en el hombre las reacciones de tipo tardío de la piel son producidas por la leucotaxina asociada talvez a las kininas plasmáticas y los factores de permeabilidad en los casos en que la reacción se acompaña de depósito de leucocitos y plaquetas sobre el endotelio de los capilares la heparina tiende a disminuir este efecto

REFERENCES

- DALE (H. H.) *Some chemical factors in the control of the circulation* Lancet (i) 1285 (1939)
- BROCKLEHURST (W. E.) HUMPHREY (J. H.) & PERRY (W. L. M.) *The role of histamine in cutaneous antigen antibody reactions in the rat* J Physiol 129 205 (1955)
- SCHILD (H. O.) HAWKINS (D. F.) MORGAN (J. A.) HERXHEIMER (H.) *Reaction of isolated human asthmatic lung and bronchial tissue to a specific antigen* Lancet (ii) 376 (1952)
- BROCKLEHURST (W. E.) *A slow reacting substance = anaphylaxis SRS A* Ciba Foundation Symposium on Histamine 1956 ■ 175 Churchill London
- LEONITE (J.) & HUGHES (J.) *Inhibitory action of heparin on the Arthur phenomenon* Int Arch Allergy 5 367 (1954)
- HILTON (S. M.) & LEWIS (G. P.) *The mechanism of the functional hyperaemia in the submandibular salivary gland* J Physiol 129 253 (1955)
- DANIELOPOULU (D.) *Mécanisme de l'immunité (phylaxie) de la pseudo-anaphylaxie (anaphylaxie) et de maladie spécifique provoquée par les antigènes II* Rev Immunol 13 382 (1947)
- LEVY (J.) *Leptotomus* J Physiol Pathol gen 49 879 (1957)
- HUMPHREY (J. H.) & JACQUES (R.) *The role of histamine and 5-hydroxytryptamine from platelets by antigen antibody reactions in vitro* J Physiol 128 9 (1955)
- MACALINI (S. I.) STEFANINI (M.) & SMITH (F. E.) *Vasopressor effect of 5 HT creatinine sulphate in man* Proc Soc exp Biol N.Y. 92 433 (1956)
- DAVIDSON (J.) SJOERDMA (A.) LOOMIS (L. N.) & UOEFRIED (S.) *Studies with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan in experimental animals and man* J clin Invest 36 1594 (1957)
- BROCKLEHURST (W. E.) *Pharmacologically active substance from animal tissue* Ph.D. thesis (London)
- HERXHEIMER (H.) *The 5-hydroxytryptamine shock in the guinea pig* J Physiol 128 435 (1955)
- HERXHEIMER (H.) *Further observation on the influence of 5-hydroxytryptamine on bronchial function* J Physiol 122 49P (1953)
- FINK (M. A.) *Anaphylaxis in the mouse: possible relation of the Schultz-Dale reaction to serotonin release* Proc Soc exp Biol N.Y. 92 673 (1956)
- BROCKLEHURST (W. E.) *The action of 5-Hydroxytryptamine on smooth muscle* 5-Hydroxytryptamine London Pergamon Press 1958 p. 172
- POWLEY (D. A.) & BENDITT (P. P.) *5-Hydroxytryptamine and histamine as inhibitors of the vascular injury produced by agents which damage mast cells in rats* J exp Med 103 393 (1956)
- WEST (G. B.) *5-Hydroxytryptamine, T mast cell and histamine edema* Int Arch Allergy 10 257 (1957)

- 19 Inderbitzin (I) & Craps (L) *Le rôle de l'histamine et de la sérotonine dans la pathogénie de l'augmentation de la perméabilité capillaire cutanée d'origine anaphylactique* Dermatologica 114 208 (1957)
- 20 Brocklehurst (W E) & Humphrey (J H) (unpublished)
- 21 Reid (G) *Circulatory effects of 5 hydroxytryptamine* J Physiol 118 435 (1952)
- 22 Rocha e Silva (M) Beraldo (W T) & Rosenfeld (G) *Bradykinin a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and trypsin* Amer J Physiol 156 261 (1949)
- 23 Rocha e Silva (M) *Bradykinin mechanism of its release by trypsin and kallikrein* Arch Int Pharmacodyn 88 271 (1951)
- 24 Armstrong (D) Jefson (J B) Keele (C A) & Stewart (J W) *Pain producing substance in human inflammatory exudates and plasma* J Physiol 135 350 (1957)
- 25 Lewis (G P) *The formation of plasma kinins by plasmin* J Physiol 140, 285 (1958)
- 26 Beraldo (W T) *Formation of bradykinin in anaphylactic and peptone shock* Amer J Physiol 163 283 (1950)
- 27 Holdstock (D J) Mathias (A P) & Schachter (M) *A comparative study of Kinin Kallidin and Bradykinin* Brit J Pharmacol 12 149 (1957)
- 28 Craps (L) & Inderbitzin (I) *Anaphylaxie cutanée et protéolyse* Dermatologica 114 218 (1957)
- 29 Beloff (A.) & Peters (R A) *Observations upon thermal burns the influence of moderate temperature burns upon a proteinase skin* J Physiol 103 461 (1945)
- 30 Danvenburg (A M) & Smith (E L) *Proteolytic enzymes of lung* J Biol Chem 215 45 (1955)
- 31 Wilhelm (D L) Miles (A. A.) & MacKay (M E) *Enzyme like globulins from serum reproducing the vascular phenomena of Inflammation II* Brit J exp Path 36, 82 (1955)
- 32 Wilhelm (D L) *Serum globulins as mediators of pathological changes of capillary permeability* Proc Roy Soc Med 49 575 (1956)
- 33 Menkin (V) *Newer concepts of inflammation* Springfield Ill Thomas (1950)
- 34 Menkin (V) *Biology of Inflammation* Science 123 527 (1956)
- 35 Spector (W G) *The role of some higher peptides in inflammation* J Path Bact 63 93 (1951)
- 36 Kellaway (C H) & Trethewie (E R) *The liberation of a slow reacting smooth muscle stimulating substance in anaphylaxis* Quart J exp Physiol 30, 121 (1940)

HISTAMINE METABOLISM

by

Richard W SCHAYER

(The Merck Institute for Therapeutic Research Rahway New Jersey U S A)

My presentation will deal with recent work from our laboratory on (a) the formation and binding of histamine (b) studies on the nature of the regulation of these processes (c) a new approach to the evaluation of the role of histamine in allergy and (d) some experiments bearing on the mode of action of the antihistamines

At the Second International Congress of Allergology I reported our findings on the effect of the adrenal hormones on histamine formation and binding *in vitro* I will briefly review our work Rats were adrenalectomized or injected intramuscularly with cortisone 5 mg per day for 3 days Two hours after the final cortisone injection (or 3 days following adrenalectomy) the rats were killed tissues minced and the fragments incubated with C¹⁴ labelled L-histidine The amount of C¹⁴ histamine produced was determined by isotope dilution assay Normal controls were also run Results are shown below

TABLE I

Histamine Formation in Rat Tissues in vitro
(% increase or decrease relative to normal controls)

| | ADRENALECTOMY | CORTISONE | PREDNISONE | PREDNISONE (activity isolated soluble histidine decarboxylase assayed) |
|---------|---------------|-----------|------------|--|
| Skin | + 42 | - 76 | | |
| Lung | + 104 | - 53 | - 86 | - 79 |
| Stomach | - 53 | + 24 | | |

Like skin and lung abdominal muscle and small intestine formed less histamine under the influence of cortisone however the total amounts

formed were quite small. Stomach in contrast to other tissues seems to have histamine production stimulated by cortisone. The reason for this is not clear at present. However it may be related to the fact that much of the histidine decarboxylase of most tissues may be in mast cells while that of rat stomach is in some other type of cell. It has been reported that the glandular portion of rat stomach is almost free of mast cells (1).

In addition to testing the effects of adrenalectomy and cortisone on rat lung the effect of prednisone was studied. It produced very strong inhibition of histamine formation which we further found was due to decreased activity of extractable histidine decarboxylase. If human lung behaves in a similar manner the therapeutic effect of prednisone in asthma may be explicable at least in part by its strongly inhibitory effect on histidine decarboxylase. The mechanism of this inhibition is not yet known. Schild and his co workers have produced evidence that histamine is implicated in asthma (2).

Recently we have completed experiments to find if these *in vitro* effects of cortisone and adrenalectomy are valid *in vivo*. Rats which had been adrenalectomized, hypophysectomized, or treated with cortisone were injected with C^{14} L histidine. After two days they were killed and the tissues analyzed for C^{14} histamine. Average values for a number of rats are shown in Table II.

TABLE II

Effect of Cortisone Treatment, Adrenalectomy and Hypophysectomy on Binding of New Histamine by Rat Tissues *in vivo*
(% increase or decrease relative to normal controls)

| | CORTISONE | ADRENALECTOMY | HYPOPHYSECTOMY |
|------------------|-----------|---------------|----------------|
| Abdominal skin | - 77 | + 30 | + 29 |
| Small intestine | - 54 | + 100 | + 158 |
| Abdominal muscle | - 48 | + 57 | + 30 |
| Stomach | + 69 | - 7 | - 18 |

Thus the results of the *in vitro* studies are largely confirmed in living animals. Cortisone treatment reduced the histamine binding of all tissues except stomach in which histamine binding was increased. There seems to be no evidence (except possibly for the intestine) that there is any hypophyseal control over histamine binding *in vivo* that is not mediated by the adrenals. The finding that cortisone treatment stimulates histamine production in rat stomach may have some bearing on observations elsewhere that (a) histamine produces peptic ulcers in animals, (b) patients treated with cortisone frequently develop peptic ulcers.

Some years ago, in evaluating effects of various compounds on histamine binding by rat skin *in vitro*, we found that pretreatment of the rats with Compound 48/80, a powerful histamine releasing agent, caused a marked increase in histamine binding (3). Recently we have started to reinvesti-

gate this matter and have been able to demonstrate conclusively that this is due to a marked increase in the activity of the soluble histidine decarboxylase extractable from skin

This result was somewhat unexpected since Compound 48/80 disrupts mast cells and releases their contents (histamine, serotonin granules histidine decarboxylase etc). Investigations are now in progress to see whether this increase in histidine decarboxylase activity is due specifically to Compound 48/80 or whether it may be caused by any agent affecting the mast cells. There are important implications for allergy if it can be shown that the antigen antibody reaction which may disrupt mast cells results in a heightened histidine decarboxylase activity of the tissue with a resultant exposure of the tissue to increased concentrations of histamine. Perhaps the time required for the development of the increased histidine decarboxylase activity may correspond to the time elapse in delayed allergic responses.

One of our most urgent problems is to devise a method by which meaningful evaluation can be made of the role of histamine formation or release in allergic conditions *in vivo*. Assays for histamine itself in blood or urine have led to disappointing results. This is to be expected for histamine is rapidly and extensively destroyed after release. We now know the identity of the metabolic product of histamine which should be sought.

Since the last Congress we have performed quantitative analyses for

are as follows

| | |
|--|----------|
| Histamine | 2 to 3 % |
| Methylhistamine | 4 to 8 |
| Methylimidazoleacetic acid | 42 to 47 |
| Imidazole acetic acid (free plus conjugated) | 26 to 33 |

It is obvious that it would be more fruitful to assay urine for methylimidazoleacetic acid than for histamine itself. However there is no known means of analyzing for this compound except by use of isotopic methods.

Colorimetric methods for determining imidazoleacetic acid are available however this compound appears to be formed in large quantities from histidine by another metabolic route not involving histamine as an intermediate. This has been shown in rats (5) and dogs (6). It is therefore impossible to use imidazoleacetic acid excretion as a criterion of histamine release.

We have devised a method for determination of C^{14} methylimidazoleacetic acid in urine and tissue extracts of animals which have previously been given C^{14} L histidine. The method is specific and the relatively huge concentrations of histidine imidazoleacetic acid, and histidine metabolic products do not interfere. It is believed that studies can now be made to follow histamine release during allergic reactions in living animals. Results will be reported at the Congress.

Finally I should like to present some data on antihistamines. They were obtained from studies to find if antihistamines influence the various aspects of histamine formation and fate.

1 EFFECT OF TRIPELENNAMINE HYDROCHLORIDE ON THE FORMATION AND BINDING OF NEW HISTAMINE IN THE ABDOMINAL SKIN OF INTACT RATS — Rats were fed a diet containing 1 mg tripeleennamine HCl per gram. After 24 hours on this diet (which was fed throughout the experiment) they were injected with 10 mg tripeleennamine HCl per kilogram body weight. Then 30 minutes later they were injected with C^{14} L-histidine. Seven hours after the histidine they received another 10 mg of tripeleennamine HCl. Controls received C^{14} histidine but no tripeleennamine HCl. The rats were killed 24 hours after the histidine injection and the abdominal skin analyzed for C^{14} histamine. The values for five tripeleennamine HCl treated rats was only 2% lower (not significant) than the controls. This is evidence that tripeleennamine HCl cannot block the sites where L-histidine is decarboxylated or where the resulting histamine is bound (7).

2 EFFECT OF TRIPELENNAMINE HYDROCHLORIDE ON IN VITRO FORMATION AND BINDING OF C^{14} HISTAMINE BY RAT ABDOMINAL SKIN — Addition of tripeleennamine HCl final concentration 200 to 400 γ /ml had no significant effect on the amount of C^{14} histamine formed and bound when minced abdominal skin was incubated with C^{14} L-histidine (2).

3 EFFECT OF PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE ON THE ACTIVITY OF HISTIDINE DECARBOXYLASE — Histidine decarboxylase was obtained in soluble form from the free mast cells of rat peritoneal fluid (8). Promethazine HCl added to the incubates to give a final concentration of 100 γ /ml had no detectable inhibitory effect (7).

4 EFFECT OF PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE ON HISTAMINE RELEASE — In this study we showed that (a) promethazine HCl does not release histamine (b) promethazine HCl does not prevent the release of histamine induced by compound 48/80 (9).

5 EFFECT OF TRIPELENNAMINE HYDROCHLORIDE ON HISTAMINE CATABOLISM IN MICE. — When mice were given 5 mg tripeleennamine HCl intraperitoneally they showed no abnormality in the pattern of urinary metabolites of C^{14} histamine (as detected by paper chromatography) (10).

6 EFFECT OF TRIPELENNAMINE HYDROCHLORIDE ON THE RATE OF DESTRUCTION OF C^{14} HISTAMINE IN MICE — Mice were injected with 0.5 mg tripeleennamine HCl intraperitoneally and after 20 minutes injected intraperitoneally with 100 γ C^{14} histamine. They were killed exactly 15 minutes after the histamine injection and immediately frozen in dry ice acetone. C^{14} histamine remaining in the entire carcass was determined. Four tripeleennamine HCl treated mice 64% of the histamine was metabolized in 15 minutes for controls 66% (7).

Since we have failed to find any effect of antihistamines on formation binding release catabolism or rate of destruction we conclude as have most others that antihistamines act by occupying and blocking receptors at which histamine exerts its pharmacological activities.

SUMMARY

When rats are injected with C^{14} L histidine a small per cent is converted to C^{14} histamine which is bound in the tissues. When this binding of new C^{14} histamine in normal rats is compared to that in adrenalectomized rats or cortisone treated rats it was found that adrenalectomy increased histamine binding in abdominal skin, abdominal muscle and small intestine but not in stomach. Conversely cortisone treatment caused a decrease in histamine binding in all tissues tested except stomach where a marked increase was found. These *in vivo* studies confirm most of the earlier *in vitro* studies we have reported.

Compound 48/80 a powerful histamine release agent if injected repeatedly into rats is capable of reducing the histamine content of skin to a very low value. We have now found that skin from rats thus treated has many times as much extractable histidine decarboxylase activity as normal skin. There are possibly important implications of this finding for research in allergy these will be discussed.

One of our most urgent problems is to devise a method by which meaningful evaluation can be made of the role of histamine formation or release in allergic conditions *in vivo*. Since histamine itself when formed or released is rapidly destroyed it is necessary to seek a metabolic product. The major metabolite of histamine in most species tested is methylimidazoleacetic acid. We have now devised a method for determining this compound. Studies on histamine formation and release *in vivo* will be reported.

Investigations on various antihistamines have failed to show any effect on formation, bindings, release, catabolism or rate of destruction of histamine.

RÉSUMÉ

Lors de l'injection à des rats de L histidine C^{14} un faible pourcentage du produit injecté se transforme en histamine C^{14} qui se fixe dans les tissus. En comparant chez des rats normaux le taux de fixation de cette forme d'histamine C^{14} avec celle notée chez des rats sur lesquels la surrenalectomie a été pratiquée ou ayant subi un traitement de cortisone on remarque que la surrenalectomie augmente la fixation de l'histamine dans la peau de l'abdomen, les muscles abdominaux et l'intestin grêle mais pas dans l'estomac.

Le traitement par la cortisone au contraire provoque une diminution de la fixation de l'histamine dans les tissus examinés sauf dans l'estomac où l'on note une considérable augmentation. Ces expériences réalisées *in vivo* confirment presque tous les résultats obtenus *in vitro*.

Les injections répétées du composé 48/80 qui est un puissant agent histaminolibérateur réduisent considérablement le contenu en histamine de la peau.

Ces observations pourraient avoir dans le domaine de la recherche allergologique des conséquences importantes que nous nous proposons de discuter

La mise au point d'une méthode permettant d'évaluer de façon significative le rôle de la libération et de la formation d'histamine chez les aller-

liques. Chez la plupart des espèces animales sur lesquelles nos expériences ont été réalisées le principal métabolite est l'acide méthylimidazoleacétique. Nous avons maintenant mis au point un procédé pour la détermination de ce composé. Nous rendrons compte de nos travaux sur la formation et la libération de l'histamine *in vivo*.

Des expériences faites avec divers produits antihistaminiques ont montré que ces corps sont dépourvus d'action exercée sur la formation, la fixation, la libération, le catabolisme ou le taux de destruction de l'histamine.

ZUSAMMENFASSUNG

Wenn man Ratten Histidine C 14 injiziert, so wird ein geringer Prozentsatz der injizierten Substanz in Histamin C 14 umgewandelt, das sich in den Geweben bindet. Vergleicht man die Bindung dieses neuen Histamins C 14 bei normalen Ratten mit der Fixierung bei Ratten, denen man die Nebennieren entfernte oder die mit Cortison behandelt wurden, so kann man feststellen, dass die Nebennierenentfernung die Bindung der Substanz in der Abdominalhaut, der Abdominalmuskulatur und im Dünndarm fördert, jedoch nicht im Magen.

Dagegen erzeugt eine Cortisonbehandlung eine Verminderung der Fixierung in den untersuchten Geweben, ausgenommen am Magen, wo man eine erhöhte Bindung feststellen kann. Diese an lebenden Tieren angestellten Versuche bestätigten fest alle im Laboratorium erhaltenen *in vitro* Resultate.

Wiederholte Injektionen der Substanz 48/80, die stark histaminfrei und zündend wirkt, führen zu einem sehr niedrigen Histaminspiegel in der Haut von Ratten. Es ist möglich, aus der Haut der so behandelten Ratten Histidin-De-carboxylase im Vergleich zu normalen Ratten mehrfach grössere Quantität zu extrahieren.

Es kann sein, dass die Resultate dieser Versuche für das Gebiet der Allergieforschung wichtige Folgerungen mit sich bringen, die wir diskutieren wollen.

Die Ausarbeitung einer Methode, die uns gestattet, bei lebenden allergischen Tieren die Rolle der Freisetzung und Bildung von Histamin zu studieren und zu verfolgen, scheint uns zur Lösung der Probleme sehr dringlich.

Da man im Organismus eine rasche Zerstörung des freigesetzten oder gebildeten Histamins sieht, ist es notwendig, diesen Effekt mit einem Stoffwechselprodukt in Zusammenhang zu bringen. Bei den meisten Tierarten mit denen wir unsere Versuche anstellten, ist die hauptsächliche Stoffwechselsubstanz die Methylimidazoleessigsäure. Wir haben nun ein Verfahren

zur Bestimmung dieser Verbindung ausgearbeitet Über unsere Arbeiten der Bildung und Freisetzung des Histamins im lebenden Organismus werden wir berichten

Versuche mit verschiedenen Antihistamin Substanzen liessen keinerlei Einfluss auf Bildung Bindung Freisetzung Katabolismus oder Zerstörungsintensität von Histamin erkennen

RESUMEN

Un pequeño porcentaje de la Histidina marcada con carbono 14 inyectada en las ratas es transformada en C^{14} histamina y fijada por los tejidos En las ratas adrenalectomizadas se encuentra una mayor cantidad de histamina fijada en la piel abdominal los musculos abdominales y el intestino delgado pero no en el estómago y por el contrario en las ratas tratadas con cortisona hay una disminución de la histamina que se fija en los tejidos a excepción del estómago donde la cantidad aumenta Estos estudios *in vivo* confirman la mayor parte de los resultados previos obtenidos *in vitro*

La sustancia llamada 48/80 que es un potente liberador de histamina inyectada repetidamente a las ratas puede reducir considerablemente el contenido en histamina de la piel y se encuentra en estos casos un aumento considerable de la cantidad de decarboxilasa con respecto a la piel normal El autor discute las posibles implicaciones de este hecho

Uno de los problemas más urgentes es el de desarrollar un método que permita valorar la formación o liberación de histamina *in vivo* Dado que la histamina es rápidamente destruida es necesario investigar sus metabolitos de los cuales el ácido metilimidazol acético es el más importante en varias especies estudiadas El autor se refiere a un método de dosaje de este compuesto y a los resultados obtenidos de su aplicación

No ha podido encontrarse ninguna acción debida a los antihistamínicos sobre la formación fijación producción catabolismo o velocidad de destrucción de la histamina

REFERENCES

1. MOTA (I) & FERRI (A. G.) and LOVEDA (S.) *QUARTERLY (J) Microscopical Sc* 97 25 1956
2. SCHILD (H. O.) HAWKINS (D. F.) MONGAR (J. L.) and HERSHEIMER (H.) *Lancet* 2 376 1951
3. SCHAYER (R. W.) DAVIS (K. J.) and SMILEY (R. L.) *Am J Physiol* 172 54 1955
4. SCHAYER (R. W.) and COOPER (J. A. D.) *J Appl Physiol* 9 481 1956
5. WOLF (G.) WU (P. H. L.) and HECK (W. W.) *J Biol Chem* 222 159 1956
6. LINDELL (S. E.) and SCHAYER (R. W.) *In preparation*
7. SCHAYER (R. W.) *Unpublished*
8. SCHAYER (R. W.) *Am J Physiol* 186 199 1956
9. SCHAYER (R. W.) DAVIS (K. J.) and SMILEY (R. L.) *Am J Physiol* 181 484 1955
10. SCHAYER (R. W.) *J Biol Chem* 203 787 1953

SUBSTANCES HISTAMINO LIBÉRATRICES ET PROCESSUS DE LIBÉRATION D HISTAMINE ENDOGÈNE

par

Bernard N HALPERN

(Clinique médicale propédeutique de l'hôpital Broussais (prof Pasteur Vallery Radot) Centre de Recherches Allergiques de l'Association Claude Bernard et Centre National de la Recherche Scientifique)

Depuis que Best Dale et leurs collaborateurs (1) ont démontré la présence de l'histamine dans les divers tissus des mammifères il était devenu évident que cette substance a l'instar des autres amines biogènes devait intervenir dans la régulation de fonctions physiologiques et dans l'initiation de processus pathologiques. Le rôle de l'histamine dans le contrôle de certains phénomènes physiologiques bien que maintes fois affirmé n'a jamais été démontré comme un fait certain.

Par contre on dispose actuellement d'un faisceau convergent de preuves qui ne laissent subsister aucun doute sur la participation prééminente de l'histamine au déclenchement de divers états pathologiques qui s'intègrent soit dans le large groupe de l'inflammation soit dans celui plus limité et plus spécifique des réactions allergiques.

À cet égard il faut souligner ici l'importance toute particulière des travaux de Thomas Lewis (2) dont les recherches aussi ingénieuses qu'approfondies ont apporté dès 1927 les preuves indiscutables de la réalité de la libération de l'histamine endogène sous l'effet de diverses agressions. Depuis cette période les travaux sur le rôle, les conditions et le mécanisme de la libération de l'histamine se sont multipliés à une cadence rarement observée dans l'histoire des sciences. Ces travaux par leur nombre et leur qualité apportent une preuve éclatante de la fécondité et de la richesse exceptionnelle des idées conçues par Sir Henry Dale (3) car elles embrassent l'ensemble du grand problème de l'hypersensibilité.

Il n'est certes pas possible dans le cadre limité de cet exposé d'étudier la question de la libération de l'histamine sous tous les aspects. Le sujet est bien trop vaste. Nous limiterons donc ce rapport à l'étude de la libération de l'histamine par les corps chimiques relativement simples pour les quels un nouveau groupe pharmacodynamique vient d'être créé celui des substances histamino libératrices. En fait nos connaissances sur les propriétés des substances histamino-libératrices ne se sont développées qu'au

cours de ces dernières années. Les résultats déjà acquis soulignent l'intérêt de ces corps pour approfondir et étendre nos conceptions sur le déterminisme biochimique des réactions d'hypersensibilité.

Après avoir résumé les notions actuelles sur les formes biochimiques de l'histamine, nous esquisserons une classification chimique et physiologique des substances histamino libératrices. Nous étudierons ensuite les modalités et les conditions de la libération de l'histamine et occasionnellement des autres médiateurs par ces substances. nous discuterons enfin les relations entre les processus de déplétion de l'histamine et les phénomènes anaphylactiques et allergiques.

A FORMES BIOCHIMIQUES DE L'HISTAMINE

La quantité totale d'histamine présente dans l'organisme animal peut être évaluée à environ 2 à 3 mg p 100 g bien qu'on constate des variations importantes à cet égard d'une espèce à l'autre. Dans le tableau I sont rapportés les taux d'histamine dans les divers tissus de Rat albinos trouvés dans notre laboratoire (4).

TABLEAU I

*Taux d'histamine (exprimés en bichlorhydrate)
dans les divers tissus de Rat albinos*

| TISSU | µg/g | QUANTITÉ TOTALE DANS LE TISSU µg p 100 g de poids corporel |
|--|------|---|
| Plasma | 0.1 | 0.4 |
| Éléments figurés du sang (hématues leucocytes plaquettes) | 0.4 | 1.6 |
| Myocarde | 8.7 | 4.3 |
| Foie | 3.9 | 17.9 |
| Estomac | 43 | 25.8 |
| Iléon | 13 | 75.4 |
| Colon | 10.1 | 20.2 |
| Rein | 4.75 | 3.8 |
| Peau (abdominale) | 85 | 1.275 |
| Poumons | 9.7 | 9.2 |
| Muscle strié | 11.6 | 522 |
| Cerveau | 0.2 | — |
| Urines pour 24 heures | | 15 |

On peut inférer des chiffres rapportés dans le tableau ci-dessus que 1° la grande masse d'histamine se trouve dans la peau, la musculature striée et le tube digestif. 2° les organes les plus riches en histamine sont par ordre décroissant le tégument cutané, le tube digestif, le muscle strié, le poumon, le rein et le foie. 3° le système nerveux central ne contient que des quantités infimes d'histamine.

Les cellules basophiles en général et les mastocytes en particulier, ont une teneur particulièrement élevée en histamine (5) mais il est certain

que d'autres éléments cellulaires en contiennent des quantités plus ou moins importantes suivant le tissu et aussi suivant l'espèce animale

On ne sait pas encore exactement sous quelle forme biochimique l'histamine se trouve à l'intérieur des cellules. L'hypothèse d'une liaison purement ionique est très séduisante mais elle n'explique sûrement pas comment l'histamine est libérée de ses attaches lors de la réaction antigène anticorps ou par certaines substances histamino libératrices. On est forcé d'admettre (6) que l'histamine se trouve à l'intérieur des cellules en grande partie sous la forme d'un précurseur labile mais qu'une autre partie reste chimiquement liée aux structures protoplasmiques dont elle ne peut être séparée que par destruction de la cellule et un traitement avec des réactifs chimiques brutaux.

Il convient avant d'aller plus loin d'envisager ici une autre notion fondamentale de nature physiologique et que nous devons à Dale la différence entre l'histamine *intrinsèque* et *extrinsèque*. D'après Dale (7) l'histamine *intrinsèque* est libérée par la cellule même qui est apte à réagir à elle-même. Ainsi l'histamine libérée par la fibre musculaire lisse peut agir directement sur cette fibre. Par contre lorsque l'histamine est libérée par un organe à distance et qu'elle est apportée aux éléments réactionnels par le courant sanguin il s'agit d'histamine *extrinsèque*. Il est fort plausible que les modalités d'action physiologique de l'histamine *intrinsèque* et *extrinsèque* en raison de leurs concentrations locales très différentes et aussi en raison de la manière dont elles abordent les récepteurs spécifiques soient qualitativement différentes. Cette conception éclaire d'une nouvelle lumière certains faits physiopathologiques et fournit une explication satisfaisante de l'inefficacité relative des antagonistes de l'histamine dans certains syndromes allergiques expérimentaux et cliniques.

B SUBSTANCES HISTAMINO LIBÉRATRICES

Dans une récente monographie Paton (8) a tenté de donner une classification chimique des substances histamino libératrices.

Dans le tableau II nous avons réuni en nous inspirant de la classification de Paton la liste des principales substances histamino libératrices.

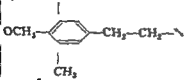
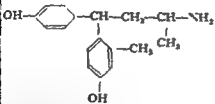
a) Relation entre la structure chimique et l'activité histamino libératrice

La propriété histamino libératrice n'est pas l'apanage d'un groupe chimique particulier. Un grand nombre de substances histamino libératrices sont des amines, des amidines, des guanidines, des ammoniums quaternaires. Dans ce groupe le support de la propriété essentielle est constitué par le radical basique non ionisé et la grandeur de l'activité dépend de la longueur de la chaîne carbonée aliphatique le maximum d'activité étant en général l'attribut des composés en C⁸ à C¹⁰. Les relations entre structure et activité ont une curieuse analogie avec celles qu'on observe dans la série des substances curarisantes. Les substances les plus intéressantes sont des amines aromatiques substituées parmi celles-ci le 48/80 (9) et le 1935 L (10) constituent les composés les plus actifs que nous ayons.

D'une manière très générale la propriété histamino libératrice apparaît lorsque, dans une molécule les radicaux basiques sont multipliés à des distances suffisantes ou lorsque des radicaux basiques sont attachés à des noyaux aromatiques substitués (8).

TABLEAU II

Classification de substances histamino-libératrices (modifiée d'après Paton)

| SUBSTANCES A FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE | SUBSTANCES MACROMOLÉCULAIRES |
|--|--|
| <p>Monoamines $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ $n = 2 \text{ à } 12$</p> <p>Diamines $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$ $n = 2 \text{ à } 16$</p> <p>Diamidines $\text{NH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_3$ $(\text{CH}_2)_n$</p> <p>$\text{NH} \qquad \qquad \text{CH}$ $n = 8 \text{ à } 16$</p> <p>Composés biquaternaires $(\text{CH}_3)_3\text{N}-(\text{CH}_2)_n \text{N}(\text{CH}_3)_3$ $n = 12$</p> <p>Amines aromatiques substituées 48 30</p> <p>  </p> <p>1935 L</p> <p>  </p> <p>Ammonium d-Tubocurarine Licheniformine Sinomenine Morphine Trimetophan</p> | <p>Complexe antigène anticorps</p> <p>Ovomucoïde (Rat)</p> <p>Dextran (Rat)</p> <p>Polyvinylpyrrolidone (Chien)</p> <p>Tween 20 (Chien)</p> <p>Peptones (Chien)</p> <p>Anaphylatoxine (Cobaye)</p> <p>Polymyxine</p> <p>Ferments protéolytiques</p> <p>Venins et toxines</p> |

Un groupe à part mais non le moins intéressant est constitué par les substances macromoléculaires (6). Il n'y a pas lieu de s'arrêter sur les composés biologiques complexes tels que les ferments, les venins, les toxines, etc. Ici la libération de l'histamine est un phénomène contingent et elle est secondaire à la destruction ou à la dislocation des protéines cellulaires. Par contre certains polymères naturels ou synthétiques méritent un intérêt particulier en raison de la similitude de leurs effets avec la réaction antigène anticorps et aussi à cause de leur grande spécificité d'action.

C'est parce que par certains aspects physiologiques et peut être aussi par le mécanisme d'action les substances macromoléculaires diffèrent des amines basiques et des alcaloïdes que nous avons préféré à une classification chimique encore impossible une division en *substances à poids moléculaire faible* et en *substances macromoléculaires*

b) *Caractères physiologiques généraux*

Il y a lieu de souligner d'emblée que la sensibilité de diverses espèces animales à l'égard de substances histamino libératrices varie considérablement. Ainsi le Rat le Chien et le Chat réagissent promptement à ces substances alors que le Cobaye le Lapin la Souris sont plus ou moins réfractaires. L'Homme réagit par un syndrome typique à toute une série de ces substances 1935 L 48/80 stumbamidine d tubocurarine etc

Cette spécificité de l'espèce est même plus frappante avec les substances macromoléculaires ainsi l'ovomucoïde et le dextran agissent seulement chez le Rat alors que le Tween 20 et la polyvinylpyrrolidone ne provoquent leurs effets essentiels que chez le Chien. L'anaphylatoxine est douée de propriétés histamino libératrices chez le Cobaye seulement. La raison et la nature de cette spécificité de l'espèce restent entièrement inexplicables

c) *Symptomatologie*

Les symptômes provoqués par les substances histamino libératrices varient d'une espèce animale à l'autre mais ils sont identiques chez la même espèce quel que soit le produit utilisé

L'intensité des troubles dépend de la voie d'introduction et de la dose. Chez le Rat l'injection intraveineuse d'une dose suffisante de 48/80 de 1935 L de dextran ou de toute autre substance histamino libératrice produit les symptômes généraux d'un collapsus vasculaire avec cyanose hémococoncentration et hypothermie. Lorsque les substances sont administrées par voie péritonéale elles produisent un tableau clinique très caractéristique prurit généralisé érythème suivi d'œdème des extrémités et plus particulièrement des pattes du museau des oreilles de la langue des organes génitaux. Le dénominateur commun de tous ces troubles est une augmentation brusque de la perméabilité capillaire. Celle-ci peut être visualisée par l'administration de certains colorants macromoléculaires tels que le bleu d'Evans qui s'accumulent électivement dans les zones où se produit l'œdème en causant un « bleuissement » de ces zones (12-13). Dans les mêmes conditions l'injection intradermique locale de ces substances détermine une altération locale de la perméabilité capillaire qui se traduit par de l'œdème et le dépôt local du colorant.

Chez le Chien (9-10) l'injection intraveineuse d'une substance histamino libératrice produit un tableau véritablement dramatique quelques minutes après l'injection le prurit est intense la peau devient érythémateuse et se couvre de plaques d'urticaire. Un œdème apparaît autour du museau des yeux et des oreilles. Souvent un état de prostration et de collapsus suit ces phénomènes.

Chez le Chat les symptômes cliniques sont assez similaires prurit

salivation prostration et plus tard au moment du rétablissement, œdème du nez et des paupières

Chez tous les animaux, on observe une augmentation de la sécrétion gastrique

Si l'on enregistre la pression artérielle on observe à la suite de l'injection intraveineuse d'une substance histamino libératrice une baisse rapide et intense de la pression artérielle Il y a lieu de retenir un détail important et très significatif l'hypotension ne se produit que 30 à 150 secondes après l'injection (14) Cette période de latence qu'on observe avec toutes les substances histamino libératrices signifie que la substance n'a pas d'action directe sur le réseau vasculaire mais que l'hypotension relève d'un mécanisme indirect lié à la libération de l'histamine endogène

La notion de la dose seuil est d'une grande importance pour ce groupe de substances et elle est surtout évidente lorsqu'on a recours à la voie intraveineuse Si l'on introduit les substances par voie veineuse il convient de les administrer avec une vitesse suffisante sans quoi les phénomènes cliniques ne se produisent pas

La répétition des injections conduit à un état réfractaire Bien souvent l'injection seconde de la même dose demeure inopérante si elle est pratiquée dans les heures qui suivent la première Par des injections convenablement répétées on parvient à accroître la tolérance et à créer un état réfractaire qui peut persister plusieurs jours

C MODALITÉS DE LA LIBÉRATION DE L'HISTAMINE ENDOGÈNE

On possède actuellement toute une série d'épreuves qui permettent de vérifier les propriétés histamino libératrices d'une substance Certaines sont basées sur des tests *in vitro* alors que d'autres les plus importantes sont établies chez l'animal *in vivo*

Lors de la mise en contact *in vitro* des substances histamino libératrices avec divers tissus intacts (15 16 (17) ou divisés en tranches (18) il se produit une diffusion de l'histamine intracellulaire dans le milieu ambiant La perfusion des tissus permet d'obtenir également une décharge de l'histamine endogène C'est une technique souvent plus efficace et dans certaines conditions relativement quantitative (19 20 (21)

Quel que soit l'intérêt de ces techniques *in vitro* elles ne doivent être considérées que comme étant complémentaires des épreuves *in vivo* En effet l'injection de substances histamino libératrices produit une décharge de l'histamine intracellulaire qui se traduit par une inflation en histamine du compartiment extracellulaire L'augmentation du taux de l'histamine plasmatique reflète dans une certaine mesure l'importance de la libération de l'histamine tissulaire

La figure 1 illustre les modifications de l'histamine plasmatique observées chez le Rat le Chien et l'Homme après injection de 1935 L La libération de l'histamine est un phénomène rapide quasi explosif et le maximum est atteint dans les cinq minutes qui suivent l'injection Ultérieurement le taux de l'histamine plasmatique décroît progressivement et lentement et ce n'est qu'après deux à quatre heures qu'il approche des valeurs normales

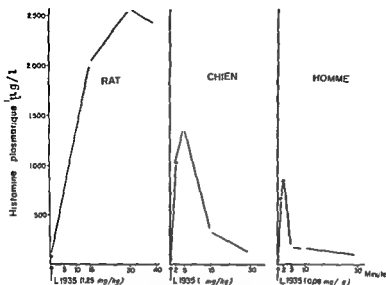


FIG 1 — Modifications du taux de l'histamine plasmatique après injection intraveineuse de 1935 L chez le Rat (1.25 mg/kg) chez le Chien (1 mg/kg) et chez l'Homme (0.08 mg/kg)

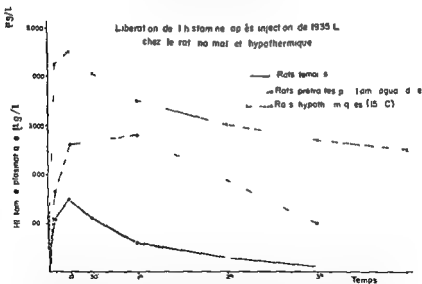


FIG 2 — Taux de l'histamine plasmatique après injection de la même dose de 1935 L (250 $\mu\text{g}/100\text{g}$ par voie intraveineuse) chez un groupe de rats témoins, chez un groupe de rats normothermiques prétraités par l'α aminoguanidine et chez un groupe de rats maintenus en état d'hypothermie (15°C)

Sous l'influence de l'α aminoguanidine l'hyperhistaminémie plasmatique est beaucoup plus importante et aussi plus durable. L'hyperhistaminémie est encore plus accusée et ne baisse que très lentement chez les animaux en état d'hypothermie.

salivation prostration et, plus tard, au moment du rétablissement, œdème du nez et des pupières.

Chez tous les animaux, on observe une augmentation de la sécrétion histrique.

Si l'on enregistre la pression artérielle, on observe, à la suite de l'injection intraveineuse d'une substance histamino libératrice, une baisse rapide et intense de la pression artérielle. Il y a lieu de retenir un détail important et très significatif. L'hypotension ne se produit que 30 à 150 secondes après l'injection (14). Cette période de latence qu'on observe avec toutes les substances histamino libératrices signifie que la substance n'a pas d'action directe sur le réseau vasculaire mais que l'hypotension relève d'un mécanisme indirect lié à la libération de l'histamine endogène.

La notion de la dose seule est d'une grande importance pour ce groupe de substances et elle est surtout évidente lorsqu'on a recours à la voie intraveineuse. Si l'on introduit les substances par voie veineuse il convient de les administrer avec une vitesse suffisante sans quoi les phénomènes cliniques ne se produisent pas.

La répétition des injections conduit à un état réfractaire. Bien souvent l'injection seconde de la même dose demeure inopérante si elle est pratiquée dans les heures qui suivent la première. Par des injections convenablement répétées on parvient à accroître la tolérance et à créer un état réfractaire qui peut persister plusieurs jours.

C. MODALITÉS DE LA LIBÉRATION DE L'HISTAMINE ENDOGÈNE

On possède actuellement toute une série d'épreuves qui permettent de vérifier les propriétés histamino libératrices d'une substance. Certaines sont basées sur des tests *in vitro* alors que d'autres les plus importantes sont établies chez l'animal *in vivo*.

Lors de la mise en contact *in vitro* des substances histamino libératrices avec divers tissus intacts (15-16-17) ou divisés en tranches (18) il se produit une diffusion de l'histamine intracellulaire dans le milieu ambiant. La perfusion des tissus permet d'obtenir également une décharge de l'histamine endogène. C'est une technique souvent plus efficace et dans certaines conditions relativement quantitative (19-20-21).

Quel que soit l'intérêt de ces techniques *in vitro* elles ne doivent être considérées que comme étant complémentaires des épreuves *in vivo*. En effet l'injection de substances histamino libératrices produit une décharge de l'histamine intracellulaire qui se traduit par une infiltration en histamine du compartiment extracellulaire. L'augmentation du taux de l'histamine plasmatique reflète dans une certaine mesure l'importance de la libération de l'histamine tissulaire.

La figure 1 illustre les modifications de l'histamine plasmatique observées chez le Rat le Chien et l'Homme après injection de 1915 I. La libération de l'histamine est un phénomène rapide qui s'explode et le maximum est atteint dans les cinq minutes qui suivent l'injection. Minutieusement le taux de l'histamine plasmatique décroît progressivement et lentement et ce n'est qu'après deux à quatre heures qu'il approche des valeurs normales.

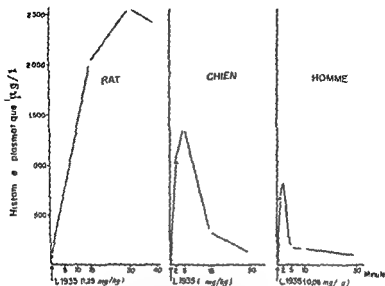


FIG. 1 — Modifications du taux de l'histamine plasmatique après injection intraveineuse de 1935 L chez le Rat (1.25 mg/kg) chez le Chien (1 mg/kg) et chez l'Homme (0.08 mg/kg)

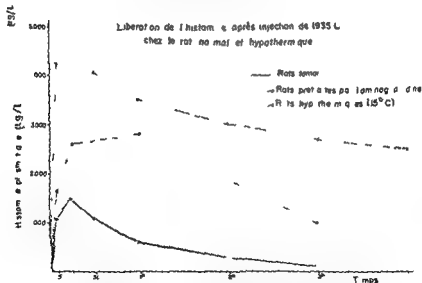


FIG. 2 — Taux de l'histamine plasmatique après injection de la même dose de 1935 L (250 µg/100g par voie intraveineuse) chez un groupe de rats témoins, chez un groupe de rats normothermiques prétraités par l'aminoguanidine et chez un groupe de rats maintenus en état d'hypothermie (15°C)

Sous l'influence de l'aminoguanidine l'hyperhistaminémie plasmatique est beaucoup plus importante et aussi plus durable. L'hyperhistaminémie est encore plus accusée et ne baisse que très lentement chez les animaux en état d'hypothermie.

La cinétique et l'importance de la libération de l'histamine endogène est en corrélation étroite avec la symptomatologie clinique.

L'histamine libérée subit rapidement une destruction enzymatique. Celle-ci peut être en grande partie empêchée soit par un prétraitement avec l' α -aminoguanidine soit par l'hypothermie.

La figure 2 illustre les modifications des taux de l'histamine plasmatique,

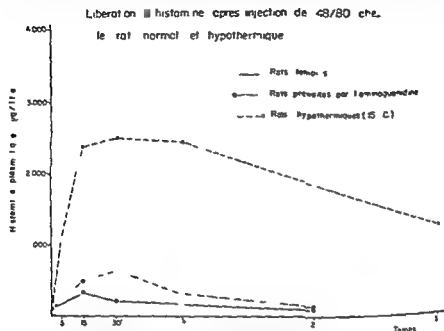


FIG. 3 — Modifications des taux de l'histamine plasmatique après injection intraveineuse de la même dose de 48/80 (15 µg/100 g) chez un groupe de rats témoins, chez un groupe d'animaux normothermes prétraités avec l' α -aminoguanidine et un groupe d'animaux maintenus en hypothermie (15 °C).

La dose de 48/80 a été choisie très faible afin d'obtenir un effet limitaire. Ceci met en valeur l'action remarquable de l'hypothermie qui est bien plus considérable que celle de l' α -aminoguanidine.

après injection de la même dose de 19,35 L. chez l'animal de contrôle après prétraitement par l' α -aminoguanidine et chez l'animal dont la température a été abaissée à 15 °C. Le prétraitement par l' α -aminoguanidine a pour résultat non seulement une augmentation de l'hyperhistaminémie mais aussi sa prolongation. Mais plus remarquable encore à cet égard est l'effet de l'hypothermie. Chez l'animal en hypothermie l'hyperhistaminémie est 3 fois plus élevée et elle se maintient à ce taux pendant des heures, les processus de destruction et d'élimination étant pratiquement bloqués.

L'influence de l'hypothermie sur la libération de l'histamine par le 48/80 est encore plus évidente.

Ainsi qu'il ressort des chiffres rapportés dans la figure 3 la dose libératrice de 48/80 chez l'animal normotherme est de 15 à 20 µg/100 g. À cette dose la mortalité est nulle. Chez l'animal en hypo-

thermie cette dose de 48/80 provoque une augmentation importante de l'histamine plasmatique et fait curieux la toxicité de ce corps devient considérable puisque à la dose de 15 γ p 100 g 42 p 100 des animaux hypo

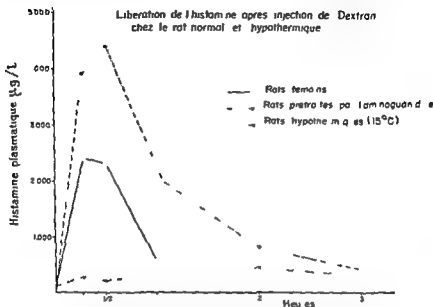


FIG 4 — Modifications des taux de l'histamine plasmatique après injection intraveineuse de la même dose de dextran (180 mg p 100 g) chez un groupe de rats témoins chez un groupe de rats normothermes mais prétraités avec l'aminoguanidine et chez un groupe d'animaux maintenus en état d'hypothermie (15°C). Le prétraitement avec l'aminoguanidine augmente et prolonge l'hyperhistaminémie. Contrairement à ce qui se passe avec le 48/80 et le 1935 L l'hypothermie supprime la libération de l'histamine provoquée par le dextran.

thermiques succombent trois heures après l'injection. L'explication de ce phénomène reste encore à fournir.

Si l'hypothermie exagère d'une manière considérable les taux de l'histamine endogène circulante — vraisemblablement par inhibition de sa destruction et de son élimination — lors de l'emploi de 1935 L ou de 48/80 il n'en est pas de même pour le dextran. Chez l'animal en hypothermie l'injection de dextran n'est pas suivie de l'augmentation de l'histamine plasmatique régulièrement observée chez l'animal normotherme ainsi que le montre la figure 4.

Cette divergence est constante et elle met en évidence d'une manière frappante le mode d'action différent des substances histamino libératrices suivant leur taille moléculaire.

Quelle est la signification physiologique de ce phénomène? Il est impossible de répondre avec certitude à l'heure actuelle à cette question. Il convient seulement de rappeler ici que le choc anaphylactique est régulièrement inhibé en hypothermie.

Les modifications de l'histamine plasmatique ne peuvent constituer qu'un indice de la mobilisation et des mouvements de l'histamine. Elles ne

La cinétique et l'importance de la libération de l'histamine endogène est en corrélation étroite avec la symptomatologie clinique.

L'histamine libérée subit rapidement une destruction enzymatique. Celle-ci peut être en grande partie empêchée soit par un prétraitement avec l' α aminoguanidine soit par l'hypothermie.

La figure 2 illustre les modifications des taux de l'histamine plasmatique

Libération d'histamine après injection de 48/80 chez le rat normal et hypothermique

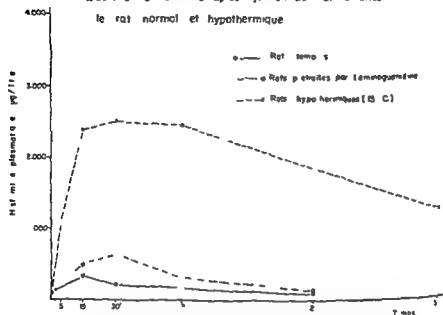


FIG. 3 — Modifications des taux de l'histamine plasmatique après injection intraveineuse de la même dose de 48/80 (15 µg/100 g) chez un groupe de rats témoins, chez un groupe d'animaux normothermes prétraités avec l' α aminoguanidine et un groupe d'animaux maintenus en hypothermie (15°C).

La dose de 48/80 a été choisie très faible afin d'obtenir un effet limitaire. Ceci met en valeur l'action remarquable de l'hypothermie qui est bien plus considérable que celle de l' α aminoguanidine.

Après injection de la même dose de 1935 L chez l'animal de contrôle après prétraitement par l' α aminoguanidine et chez l'animal dont la température a été abaissée à 15°C. Le prétraitement par l' α aminoguanidine a pour résultat non seulement une augmentation de l'hyperhistaminémie mais aussi sa prolongation. Mais plus remarquable encore à cet égard est l'effet de l'hypothermie. Chez l'animal en hypothermie l'hyperhistaminémie est 3 fois plus élevée et elle se maintient à ce taux pendant des heures, les processus de destruction et d'élimination étant pratiquement bloqués.

L'influence de l'hypothermie sur la libération de l'histamine par le 48/80 est encore plus évidente.

Ainsi qu'il ressort des chiffres rapportés dans la figure 3 la dose limitaire histamino-libératrice de 48/80 chez l'animal normotherme est de 15 à 20 µg/100 g. À cette dose la mortalité est nulle. Chez l'animal en hypo-

thermie cette dose de 48/80 provoque une augmentation importante de l'histamine plasmatique et fait curieux la toxicité de ce corps devient considérable puisque à la dose de 15 γ p 100 || 42 p 100 des animaux hypo

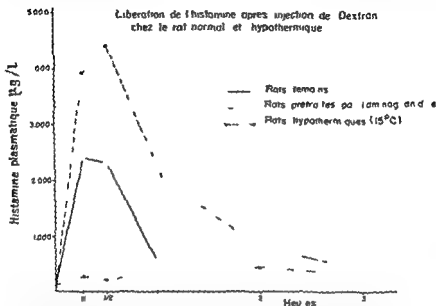


FIG. 4 — Modifications des taux de l'histamine plasmatique après injection intraveineuse de la même dose de dextran (180 mg p 100 g) chez un groupe de rats témoins, chez un groupe de rats normothermiques mais prétraités avec la aminoguanidine et chez un groupe d'animaux maintenus en état d'hypothermie (15 °C). Le prétraitement avec la aminoguanidine augmente et prolonge l'hyperhistaémémie. Contrairement à ce qui se passe avec le 48/80 et le 1935 L, l'hypothermie supprime la libération de l'histamine provoquée par le dextran.

thermiques succombent trois heures après l'injection. L'explication de ce phénomène reste encore à fournir.

Si l'hypothermie exagère d'une manière considérable les taux de l'histamine endogène circulante — vraisemblablement par inhibition de sa destruction et si l'administration de dextran agit régulièrement

observée chez l'animal normotherme aussi que le montre la figure 4.

Cette divergence est constante et elle met en évidence d'une manière frappante le mode d'action différent des substances histamino-libératrices suivant leur taille moléculaire.

Quelle est la signification physiologique de ce phénomène ? Il est impossible de répondre avec certitude à l'heure actuelle à cette question. Il convient seulement de rappeler ici que le choc anaphylactique est régulièrement inhibé en hypothermie.

Les modifications de l'histamine plasmatique ne peuvent constituer qu'un indice de la mobilisation et des mouvements de l'histamine. Elles ne

nous renseignent guère sur la quantité d'histamine mise en liberté. Seule la mesure de l'histamine éliminée dans les urines est susceptible de nous donner ce renseignement à condition d'empêcher sa destruction enzymatique dans l'organisme par l'administration d'un inhibiteur de la diamino oxydase.

L'étude de l'élimination urinaire de l'histamine a révélé que la quantité d'histamine urinaire, par 24 heures, est chez le Rat de l'ordre de $15 \mu\text{g}$ p 100 g de poids corporel. Soixante p 100 environ de cette quantité d'histamine

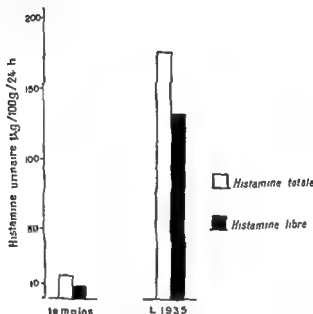


FIG 5 — Rats prétraités avec l' α aminoguanidine

A gauche élimination urinaire d'histamine par 100 g p 24 h chez les animaux témoins

A droite élimination urinaire après injection intrapéritonéale de 1 mg p 100 g de L 1935

mine se trouvent sous forme libre et 40 p 100 sous forme conjuguée. Sous l'effet de l'injection d'une substance histamino libératrice telle que le 1935 L, la quantité d'histamine éliminée passe à environ 200 μg par 24 heures pour 100 g de poids corporel. La presque totalité de l'histamine éliminée se trouve sous forme libre (fig 5).

La dernière preuve, et non la moindre, de la mobilisation de l'histamine cellulaire est l'appauvrissement des tissus en histamine après injection de substances histamino libératrices. Les premières recherches de Feldberg et Talesnik (22) ont montré que les injections répétées de 48/80 produisent une diminution sensible de la teneur en histamine de divers tissus chez le Rat. Cependant un traitement même prolongé et intensif ne parvient pas à ramener ce taux d'histamine à zéro (23). Ce fait a été confirmé par divers auteurs soit avec le 48/80 soit avec d'autres substances histamino libératrices (6) dont la plupart sont d'ailleurs, à cet égard, moins actifs que le

48/80 Cependant dans des expériences utilisant la perfusion de la peau on peut parvenir à débarrasser quasi complètement les tissus de leur histamine cellulaire (24) Il convient de mentionner ici que les divers tissus ne lâchent pas l'histamine avec la même facilité ainsi chez le Chat la déplétion de l'histamine peut être réalisée complètement dans la peau elle est moins complète dans le muscle strié les poumons le myocarde le foie par contre il est presque impossible d'obtenir la baisse du taux de l'histamine du tube digestif (24) La raison de cette différence reste encore obscure

La resynthèse de l'histamine tissulaire après sa déplétion est un processus lent tout au moins chez le Rat

Les travaux de Schayer (25 26 27 28) ont montré que c'est à partir de l'histidine qu'est réalisée la formation de l'histamine cellulaire Ce processus de biogenèse est fortement influencé par les hormones cortico-surrénales la cortisone le retarde alors que la DOCA le favorise (29) (30 31)

D ÉTAT RÉFRACTAIRE ET PROTECTION CROISÉE

La répétition des injections de substances histamino libératrices conduit à l'apparition d'un état réfractaire (22) Tous les troubles physiologiques produits par la substance histamino libératrice hypotension, hémococoncentration, hypersecretion gastrique, prostration, hypothermie s'atténuent au fur et à mesure qu'on réitère à des intervalles adéquats les injections de ces substances Il est infiniment probable que l'installation de cet état réfractaire est conditionné par la déplétion de l'histamine tissulaire Mais cette explication n'est pas acceptable dans tous les cas Ainsi chez le Chien une seule injection d'une dose suffisante d'une substance histamino libératrice détermine un état réfractaire à l'égard de cette substance état qui peut persister durant 24 heures et davantage La figure 6 montre un tel effet du 1935 L sur la pression artérielle chez le Chien

Il est exclu que ce phénomène de tachyphylaxie rapide soit dû à un épuisement de l'histamine endogène Feldberg et Talesnik (22) nous même (6) et d'autres ont bien vu que pour obtenir une déplétion tissulaire d'histamine d'une certaine importance il faut multiplier les injections pendant une longue période Plusieurs hypothèses peuvent être invoquées pour expliquer cet état réfractaire rapide absence d'une libération d'histamine inactivation de l'histamine libérée par un autre constituant libéré simultanément ou encore modification de la réactivité cellulaire à l'égard de la substance comme on le voit dans d'autres exemples de tachyphylaxie

Paton (8) qui admet lui aussi l'impossibilité d'attribuer l'état réfractaire immédiat à une déplétion de l'histamine suggère deux explications possibles l'héparine cellulaire libérée bloquerait l'histamine ou encore les cellules seraient devenues insensibles à l'histamine

Les résultats de dosages d'histamine plasmatique rapportés dans la figure 6 montrent clairement qu'en fait il n'y a pas de libération d'histamine à la suite de la seconde injection de la substance histamino libératrice Les dosages étant pratiqués après hydrolyse acide il est difficile d'accepter l'hypothèse d'un conjugué du type histamine héparine Ceci exclut aussi l'hypothèse d'une « désensibilisation » des récepteurs à l'histamine Bien

plus chez un animal devenu réfractaire à un type de substances histaminolibératrices on peut obtenir les effets habituels accompagnés d'une augmentation de l'histamine plasmatique à la suite de l'injection d'un histaminolibérateur appartenant à l'autre groupe

De ce phénomène on peut suggérer l'explication suivante à la suite de

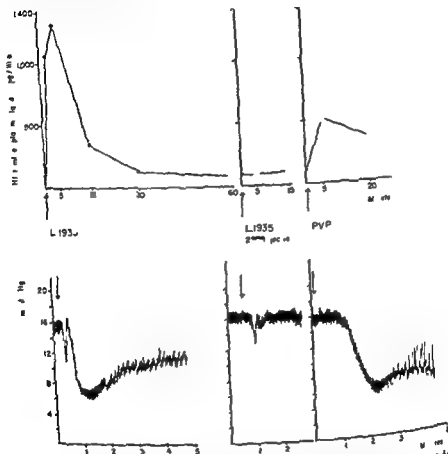


FIG 6 — Chien de 20 kg anesthésié avec du chloralose. En bas : enregistrement de la pression artérielle fémorale. En haut : taux de l'histamine plasmatique. À gauche : l'injection intraveineuse 1 mg/kg de 1935 L produit une baisse importante de la pression artérielle et une hyperhistaminémie importante. Au milieu : une deuxième injection de la même dose de 3 mg/kg de 1935 L pratiquée 72 minutes après la première est sans effet sur la pression artérielle. Il n'y a pas de libération d'histamine. À droite : l'injection de 1 ml/5 kg de polyvinylpyrrolidone à 25 p. 100 pratiquée 30 minutes plus tard chez le même animal provoque une baisse importante de la pression artérielle et une libération d'histamine.

la première stimulation cellulaire par la substance histaminolibératrice il se produit un état réfractaire de la cellule qui reste insensible pendant une certaine durée à l'égard de cette substance ou d'une substance voisine. Cet

etat d'insensibilite pourrait etre du à une combinaison chimique temporaire de certaines structures de la membrane ou du protoplasma avec la substance. Le meme mecanisme peut etre invoque pour expliquer l'absence d'action de substances histamino liberatrices lorsqu'on les administre tres lentement en perfusion veineuse.

L'impression se degage que les deux groupes de substances histamino-libératrices n'exercent pas le meme mode d'action. Avec les substances

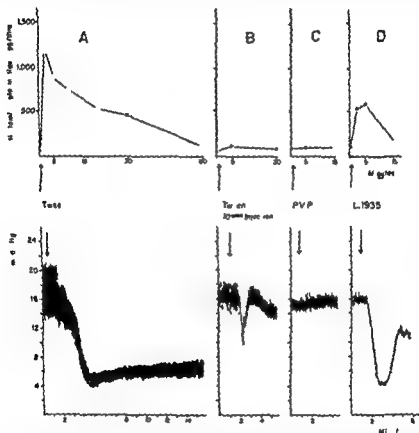


FIG. 10. — Chien de 17 kg anesthésié avec du chloralose. En haut : enregistrement de la pression artérielle. En haut : taux de l'histamine plasmatique.

En A. Action de la première injection de Tween 20 (0,25 cm³ d'une solution à 10-100 p.p.kg) : collapsus vasculaire et élévation importante de l'histamine plasmatique. Les injections sont poursuivies au rythme de deux par jour.

En B. Dixième injection de la même dose de Tween 20 (0,25 cm³ d'une solution à 20-100 p.p.kg) : hypotension fugace, pas de libération d'histamine.

En C. 30 minutes après l'injection précédente, on injecte 0,25 cm³ par kg d'une solution à 25 p.p.kg de la polyvinylpyrrolidone (PVP). (Ce chien n'a jamais reçu auparavant de polyvinylpyrrolidone). Pas d'hypotension, pas de libération d'histamine.

En D. 30 minutes après, on injecte 1 mg/kg de 193, L. hypotension modérée et libération d'histamine.

plus chez un animal devenu réfractaire à un type de substances histamino libératrices, on peut obtenir les effets habituels accompagnés d'une augmentation de l'histamine plasmatique à la suite de l'injection d'un histamino libérateur appartenant à l'autre groupe.

De ce phénomène on peut suggérer l'explication suivante à la suite de

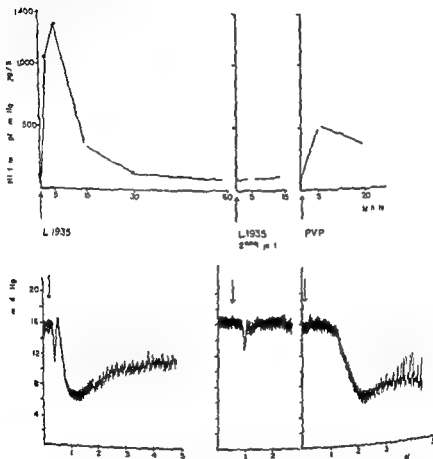


FIG 6 — Chien de 20 kg anesthésié avec du chloralose. En bas : enregistrement de la pression artérielle fémorale. En haut : taux de l'histamine plasmatique. À gauche : l'injection intraveineuse 1 mg/kg de 1935 L produit une baisse importante de la pression artérielle et une hyperhistaminémie importante. Au milieu : une deuxième injection de la même dose de 3 mg/kg de 1935 L pratiquée 72 minutes après la première est sans effet sur la pression artérielle. Il n'y a pas de libération d'histamine. À droite : l'injection de 1 ml/5 kg de polyvinylpyrrolidone à 0.5 p. 100 pratiquée 30 minutes plus tard chez le même animal provoque une baisse importante de la pression artérielle et une libération d'histamine.

la première stimulation cellulaire par la substance histamino libératrice il se produit un état réfractaire de la cellule qui reste insensible pendant une certaine durée à l'égard de cette substance ou d'une substance voisine. Cet

état d'insensibilité pourrait être dû à une combinaison chimique temporaire de certaines structures de la membrane ou du protoplasma avec la substance. Le même mécanisme peut être invoqué pour expliquer l'absence d'action de substances histamino libératrices lorsqu'on les administre très lentement en perfusion veineuse.

L'impression se dégage que les deux groupes de substances histamino-libératrices n'exercent pas le même mode d'action. Avec les substances

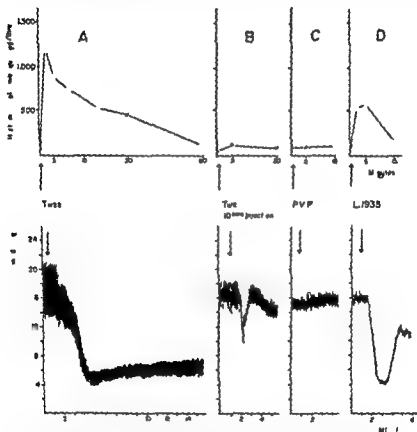


FIG. 7. — Chien de 17 kg anesthésié avec du chloralose. En bas : enregistrement de la pression artérielle. En haut : taux de l'histamine plasmatique.

En A : Action de la première injection de Tween 20 (0,25 cm³ d'une solution à 10/100 p. 100) : collapsus vasculaire et élévation importante de l'histamine plasmatique. Les injections sont poursuivies au rythme de deux par jour.

En B : Deuxième injection de la même dose de Tween 20 (0,75 cm³ d'une solution à 20/100 kg) : hypotension fugace, pas de libération d'histamine.

En C : 30 minutes après l'injection précédente on injecte 0,2 cm³ par kg d'une solution à 25/100 de la polyvinylpyrrolidone (PVP). (Ce chien n'a jamais reçu auparavant de polyvinylpyrrolidone). Pas d'hypotension, pas de libération d'histamine.

En D : 30 minutes après on injecte 1 mg/kg de 1933 L : hypotension modérée et libération d'histamine.

macromoléculaires le résidu d'histamine tissulaire non libérable est plus élevé qu'avec les amines basiques. Chez le Chien les substances macromoléculaires exercent une action protectrice réciproque mais les animaux devenus réfractaires aux substances macromoléculaires sont encore susceptibles de réagir aux amines basiques (fig 7). Le contraire est également vrai.

Le même problème a été étudié chez le Rat (32). Quatre substances histamino libératrices le dextran l'ovomucoïde le 1935 L et le 48/80 ont été étudiées chez cette espèce animale quant à leur aptitude à provoquer une protection croisée réciproque. Les tests choisis ont été d'une part la détermination de la dose seuil active sur la perméabilité capillaire cutanée et d'autre part le taux de l'hyperhistaminémie plasmatique après injection de ces substances.

Les animaux traités par une des substances macromoléculaires deviennent réfractaires aux autres substances du même groupe, mais ils réagissent quasi normalement aux amines cycliques basiques telles que le 1935 L et le 48/80. Par contre si les animaux ont été soumis à un traitement prolongé par une amine basique par exemple le 48/80 et ils sont devenus de ce fait réfractaires à cette substance ceux-ci ne réagissent plus ni aux amines basiques ni aux macromolécules.

L'explication de ce phénomène n'est pas aisée. Celle qui nous paraît la plus plausible est la différence de lieu d'action de ces substances. Ainsi Nishiyama et ses collaborateurs (33) ont montré chez le Chien que le 48/80 libère principalement l'histamine du foie et du muscle strié alors que la polyvinylpyrrolidone le tween et la sinomenine la détachent surtout de la peau et à bien moindre degré du foie et des muscles.

C'est parce que les substances histamino libératrices suivant leur constitution chimique ne libèrent pas l'histamine des mêmes structures cellulaires qu'elles ne parviennent pas à assurer une protection croisée complète et réciproque. Ce problème du siège d'action de substances histamino libératrices est directement lié à celui de l'anaphylaxie.

E SUBSTANCES HISTAMINO LIBÉRATRICES ET ANAPHYLAXIE

L'intérêt de l'emploi de substances histamino libératrices en relation avec les phénomènes anaphylactiques est bien évident. Malgré un nombre important de recherches ce problème n'est pas entièrement résolu. Il y a plusieurs raisons à cela : les histamino libérateurs n'affectent que très peu le Cobaye qui est l'animal de choix pour l'étude de l'anaphylaxie. D'autre part le Rat albinos qui réagit remarquablement aux substances histamino libératrices est un mauvais animal réactif pour l'anaphylaxie. L'anaphylaxie revêt chez cette espèce animale une allure particulière et les antihistaminiques sont inefficaces contre le choc anaphylactique du Rat.

Malgré ces difficultés on possède actuellement un certain nombre de données expérimentales qui montrent l'existence d'une protection croisée entre les substances histamino libératrices et l'anaphylaxie chez le Chien.

Voici brièvement résumés les résultats de recherches que nous avons réalisées en collaboration avec M et M^{me} Liacopoulos sur la protection

exercée par les substances histamino libératrices contre le choc anaphylactique chez le Chien

Seize chiens ont été sensibilisés par l'injection intrapéritoneale de sérum de cheval. Après trois semaines les animaux ont été divisés en deux groupes. Chez le premier groupe on a exploré la sensibilisation anaphylactique sans aucun traitement préalable. Les animaux ayant survécu au choc anaphylactique ont alors été soumis pendant neuf jours à un traitement avec une des substances histamino libératrices tween 20 ou 1935 L et éprouvés de nouveau quant à leur sensibilité anaphylactique à la fin de ce traitement.

Les animaux du second groupe ont été soumis trois semaines après la sensibilisation à un traitement par le 1935 L ou le tween 20 qui fut poursuivi durant neuf jours précédant l'injection déchainante. Tous les animaux de ce groupe ont été repris après huit jours de repos et éprouvés de nouveau quant à leur sensibilité au sérum de cheval.

Lors des injections déchainantes les animaux ont été anesthésiés avec du chloralose. On a enregistré la pression artérielle et l'histamine plasmatique a été dosée également après les injections du sérum de cheval et des substances histamino libératrices par la méthode de Code. Les résultats sont résumés dans le tableau III.

Les conclusions suivantes peuvent être dégagées de ces expériences.

1° Tous les animaux sauf un ont réagi à l'injection déchainante de sérum de cheval par un choc grave. Trois chiens ont succombé à la suite du choc anaphylactique.

2° On ne constate pas toujours de relation évidente entre la gravité du choc mesurée par l'importance de la baisse de la pression sanguine et le taux de l'histamine plasmatique. Chez trois chiens dont deux sont morts rapidement on a constaté des taux d'histamine s'élevant jusqu'à 6 000 µg/l. Chez les autres l'élévation de l'histamine plasmatique ne dépassait pas 150 à 200 µg/l.

3° Dans le groupe d'animaux traités par le 1935 L un a été protégé complètement, deux ont fait un choc léger, trois ont fait un choc sévère ou grave.

4° Dans le groupe d'animaux traités par le tween six ont été entièrement protégés et un seul a réagi par un choc sévère.

Les résultats de ces expériences suggèrent que les substances histamino libératrices macromoléculaires se montrent plus efficaces dans la protection du Chien contre le choc anaphylactique que les amines basiques. Faut-il conclure que le point d'impact d'action des substances macromoléculaires est le même que celui du complexe antigène anticorps? Autrement dit l'histamine libérée au cours de la réaction anaphylactique provient-elle des mêmes sources que l'histamine mise en liberté par les substances macromoléculaires? C'est bien l'impression qui se dégage de ces résultats.

TABLEAU III

*Protection contre le choc anaphylactique
par traitement préalable avec des substances histamino libératrices*

| SUBSTANCE HISTAMINO LIBÉRATRICE | NU MÉRO DU CHEVAL | INJECTION DÉCHAINANTE DE CONTRÔLE | | | | | INJECTION DÉCHAINANTE APRÈS TRAITEMENT PRÉALABLE PAR SUBSTANCE HISTAMINO LIBÉRATRICE | | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|--|-------|--------------------------------------|-------|--------------|--|-------|--------------------------------------|-------|--------------|
| | | Importance de l'hypotension ou (Ch. Press. extrêmes en mm de Hg) | | État du plasma (Ch. Press. extrêmes) | | État du choc | Importance de l'hypotension ou (Ch. Press. extrêmes en mm de Hg) | | État du plasma (Ch. Press. extrêmes) | | État du choc |
| | | Avant | Après | Avant | Après | | Avant | Après | Avant | Après | |
| Neant | 43 ¹ | 160 | 30 | 60 | 3 013 | ++++ mort | | | | | |
| | 10 ² | 140 | 27 | 13 | 6 187 | ++++ mort | | | | | |
| | 50 ² | 160 | 60 | 35 | 100 | ++++ mort | | | | | |
| I 1935 | 56 ¹ | 145 | 60 | 68 | 195 | ++ | 140 | 125 | 72 | 108 | ± |
| | 64 ¹ | 170 | 45 | 80 | 86 | ++++ | 185 | 175 | 25 | 25 | ± |
| | 4 ² | 140 | 20 | 27 | 43 | ++++ | 170 | 40 | 15 | 30 | +++ |
| | 53 ² | 120 | 20 | | | +++ | 180 | 40 | 35 | 114 | +++ |
| | 59 ² | 160 | 70 | 141 | 324 | +++ | 180 | 120 | 42 | 82 | +++ |
| | 5 ² | 160 | 60 | 30 | 120 | +++ | 160 | 155 | 27 | 30 | 0 |
| Tween 20 | 65 ¹ | 200 | 30 | 68 | 156 | ++++ | 190 | 80 | indos | 36 | +++ |
| | 63 ¹ | 170 | 85 | 81 | 80 | +++ | 210 | 110 | 15 | 71.5 | 0 |
| | 58 ² | 160 | 20 | | | +++ | 150 | 140 | 57 | 140 | 0 |
| | 57 ² | 160 | 130 | 50 | 150 | + | 120 | 120 | 43 | 16 | 0 |
| | 48 ² | 190 | 40 | 63 | 193 | ++++ | 150 | 140 | 37 | 50 | 0 |
| | 52 ² | 130 | 30 | | | ++++ | 160 | 160 | 45 | 55 | 0 |
| | 8 ² | 130 | 30 | 20 | 1 110 | ++++ | 120 | 115 | 25 | 77 | 0 |

1 Groupe d'animaux n° 1

Protoc 1 type d'expérience

27 1 1958 injection sous cutanée de 1 ml de héral

1 2 1958 nouvelle injection sous cutanée de 1 ml d'écume de héral

24 2 1958 injection de 1 ml de sérum de héral (contrôle)

du 5 au 15 3 1958 injections à 24 heures les 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 de Tween 20 ou de 1935 L

15 1 1958 injection de 1 ml de sérum de héral

2 Groupe d'animaux n° 2

Protoc 2 type d'expérience

27 1 1958 injection sous cutanée de 1 ml de héral

1 2 1958 nouvelle injection sous cutanée de 1 ml de sérum de héral

19 3 au 1 3 1958 injections à 24 heures les 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 de Tween 20 ou de 1935 L

1 3 1958 injection de 1 ml de sérum de héral

8 3 1958 injection de 1 ml de sérum de héral (contrôle)

---+++ choc mortel +++ choc grave +++ choc modéré +++ choc léger
 ± choc doux ou 0 = de choc

F MISE EN LIBERTÉ D'AUTRES MÉDIATEURS ENDOGÈNES PAR LES SUBSTANCES HISTAMINO LIBÉRATRICES

Les alterations brusques de la membrane cellulaire et des liaisons proto plasmiques que déterminent les substances histamino liberatrices ainsi que la reaction antigene anticorps et dont l'expression morphologique est l'ecatement et la dégranulation des mastocytes » pour consequence la

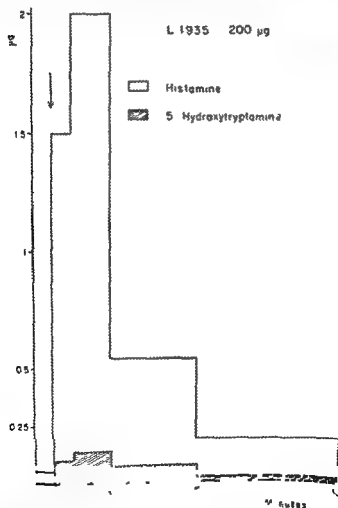


FIG. II — Train postérieur de rat p. fusé avec une solution de Ringer Locke A 0 m nute en 1 addit on de 1935 I (200 µg) au liquide de perfusion il e produit une libérat on quasi immédiate d h stamine et de 5 hydroxytryptamine

diffusion d'autres substances emmagasinees sous forme inactive au sein de la cellule.

Héparine On sait depuis longtemps, qu'une de ces substances qui chez le Chien tout au moins accompagne l'histamine lors du choc anaphylactique et peptonique est l'héparine. Bien que la diffusion de l'héparine soit bien moins évidente même chez le Chien lors de l'emploi de substances histamino libératrices y incluses les polymères macromoléculaires une augmentation du taux de l'héparine plasmatique parallèle à celle de l'histamine a été signalée par Mac Intosh et Paton (14) avec certaines amines basiques. Il y a cependant à cet égard une différence notable avec le choc anaphylactique et peptonique dont l'explication est à la fois malaisée et embarrassante.

5 hydroxytryptamine on possède actuellement une série de preuves de la libération simultanée de la 5 hydroxytryptamine par toute une série de substances histamino libératrices 48/80 (34) 1935 L (35) dextran (35). La figure 7 qui est extraite de nos travaux personnels récents montre la cinétique de la libération de l'histamine et de la 5 hydroxytryptamine par le 1935 L lors de la perfusion du train postérieur de rat. Le rôle de la 5 hydroxytryptamine dans la production des troubles cliniques dus à l'injection de substances histamino libératrices n'est pas encore définitivement établi. Il paraît cependant très plausible que chez le Rat la 5 hydroxytryptamine soit en grande partie responsable de ces accidents. Chez les animaux ayant subi une déplétion de 5 hydroxytryptamine par un traitement avec la reserpine l'injection de 48/80 entraîne une mobilisation d'histamine sans provoquer d'œdème des extrémités (36). Si l'on compare l'action de l'histamine et de la 5 hydroxytryptamine quant à leur aptitude à provoquer par injection intracutanée le trouble local de la perméabilité capillaire et l'œdème la 5 hydroxytryptamine s'avère être environ deux cents fois plus efficace (37).

Parmi les antagonistes susceptibles d'empêcher les troubles cliniques provoqués par les substances histamino libératrices le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD 25) la chlorpromazine et la prométhazine sont les plus actifs alors que les antihistaminiques plus spécifiques et notamment la mépyramine sont très peu efficaces (38-39). Si donc chez le Rat il se produit sous l'effet de substances histamino libératrices une décharge concomitante d'histamine et de 5 hydroxytryptamine on n'a jamais mis en évidence de libération de 5 hydroxytryptamine ni chez le Chien ni chez le Cobaye. Chez ces deux espèces animales l'action de la 5 hydroxytryptamine est insignifiante et d'après nos essais tout récents l'histamine semble être le médiateur essentiel sinon exclusif des réactions anaphylactiques chez le Cobaye.

Autres substances Paton (8) a signalé l'apparition dans le sang de chien ayant reçu du 48/80 de la slow reacting substance qui on le sait produit une contraction progressive de l'intestin et dont l'effet n'est pas neutralisé par les antihistaminiques de synthèse. Il est intéressant de rappeler ici que cette substance a pu être décelée dans le sang des animaux au cours du choc anaphylactique (40) et dans le liquide de perfusion de poumon d'animaux sensibilisés après addition de l'antigène (41). La signification de cette substance est encore obscure.

Le potassium plasmatique augmente après injection de substances

histamino libératrices ou même de l'histamine (42). La diffusion du potassium doit être en relation avec les altérations de la perméabilité de la membrane cellulaire.

G UTILISATION DES SUBSTANCES HISTAMINO LIBÉRATRICES CHEZ L'HOMME

L'emploi de substances histamino libératrices chez l'Homme revêt à la fois un intérêt pathogénique et un intérêt thérapeutique. L'intérêt pathogénique peut se résumer ainsi : peut-on réaliser chez l'Homme par l'emploi de substances histamino libératrices des syndromes cliniques qui sont similaires sinon identiques aux affections spontanées ?

L'injection intradermique de 48/80 (43) ou de 1935 I (44) provoque chez l'Homme une réaction érythémato papulaire prurigineuse tout à fait similaire à celle produite par l'histamine. La répétition des injections locales au même point conduit à l'extinction de la réaction.

L'administration de 0,1 mg p/kg de 1935 L par voie veineuse (45-46) à un sujet exempt de troubles allergiques provoque un tableau symptomatique très caractéristique : une à deux minutes après l'injection le malade accuse des picotements généralisés particulièrement intenses sur le visage et le thorax. La peau se couvre d'érythème, elle devient chaude et prurigineuse. L'érythème est plus intense sur le visage et le thorax que sur les jambes. Le pouls s'accélère et sa fréquence peut atteindre 120 à 150 pulsations par minute. Le malade ressent des battements d'artères dans les tempes. Une céphalée soudaine accompagne souvent ces phénomènes. La tension artérielle baisse de 2 à 4 cm de Hg d'une manière passagère ; parfois on note une faible élévation de celle-ci. Une augmentation de la sécrétion gastrique complète le tableau.

Le dosage d'histamine plasmatique révèle une brusque augmentation du taux de l'histaminémie qui peut s'élever de 50 µg/l à 500-600 µg/l. Tous ces phénomènes sont éminemment fugaces et disparaissent après cinq à dix minutes.

Si la dose administrée est plus élevée les symptômes décrits revêtent une allure plus sévère (45). On peut alors noter en outre une baisse intense et prolongée de la pression artérielle avec malaise ou même collapsus. On peut aussi voir apparaître des plaques urticariennes sur le corps.

Fort différent est le tableau clinique chez un individu allergique. Prenons à titre d'exemple un sujet atteint d'urticaire même potentielle : les symptômes immédiats sont les mêmes que chez un sujet normal. Mais alors que chez le sujet normal tous les symptômes se dissipent dix à quinze minutes après d'une manière définitive, l'urticarien va présenter une seconde phase caractérisée par l'apparition d'une crise violente d'urticaire. En voici l'évolution clinique : dès la disparition de la vague érythémateuse et des picotements qui suivent l'injection de 1935 L, le sujet urticarien accuse une sensation de prurit sur le visage, le cuir chevelu, le thorax, etc. C'est alors qu'on voit apparaître au niveau des glandes sudoripares des élevures d'abord ponctiformes qui rapidement s'étendent et fusionnent pour former des plaques urticariennes rouges, surélevées, de contours irréguliers et forte

ment prurigineuses. La distribution de ces plaques d'urticaire souvent véritablement géantes est irrégulière et prédomine en général sur le thorax, les bras et l'abdomen. Mais elles peuvent affecter tout le corps. Nous avons souvent noté un œdème de la nuque, du front ou de la bourse. Un sentiment de malaise général accompagne ces symptômes sans qu'il y ait le moindre symptôme alarmant. Ces troubles persistent suivant les cas trente minutes à deux heures et se dissipent lentement.

Le fait important est que la répétition des injections matin et soir mène rapidement vers l'installation d'un état réfractaire et dans ces conditions, l'injection de 1935 L. même à des doses plus élevées reste pratiquement sans effet. L'état réfractaire peut persister quelques jours après ce délai. L'individu réagit de nouveau à la substance par les mêmes symptômes.

Chez un asthmatique l'injection de la substance histamino libératrice provoquera une crise d'asthme et pas ou peu d'urticaire.

Chez un individu sujet à des migraines c'est une crise typique de céphalée migraineuse qui suivra l'injection de la substance.

Ainsi l'administration d'une substance histamino libératrice est capable de déclencher chez un sujet même potentiellement allergique le tableau clinique typique de la maladie spontanée.

Comment interpréter ces faits? Faut-il admettre que les individus allergiques libèrent plus d'histamine que les non allergiques? Cette hypothèse ne peut pas être retenue car les taux d'histamine plasmatique trouvés chez les sujets urticariens après injection de la même dose de 1935 L. sont plutôt inférieurs à ceux trouvés chez les sujets de contrôle. S'agit-il d'un trouble de libération d'histamine au niveau de l'organe de choc ou bien d'une sensibilité plus grande des récepteurs au niveau de l'organe de choc? C'est possible mais actuellement rien ne permet de l'affirmer.

Signalons toutefois que l'administration préalable d'un antihistaminique de synthèse empêche totalement l'apparition des symptômes cliniques provoqués par la substance histamino libératrice à l'exception de l'hypersécrétion gastrique.

Telles qu'elles sont aujourd'hui ces observations présentent un intérêt pathogénique évident et on peut présumer que les travaux actuellement poursuivis enrichiront et étendront nos connaissances dans ce domaine.

Quels sont les résultats thérapeutiques obtenus avec les substances histamino-libératrices? Il n'y a encore que très peu de renseignements sur ce point. Nous avons traité quinze cas d'urticaire, trois cas d'eczéma diathésique, deux cas de migraine par des injections répétées de 1935 L. Dans l'urticaire nous avons observé dans tous les cas une amélioration clinique durant le traitement. Lorsque le malade est devenu réfractaire au 1935 L. les crises spontanées d'urticaire même après exposition se sont atténuées ou ont disparu. Cette amélioration n'était en général que de courte durée. Le plus souvent quelques jours après l'arrêt du traitement les symptômes habituels ont réapparu. Dans quelques cas l'amélioration semblait persister plus longtemps mais il est difficile de connaître et d'affirmer la part due au traitement dans cette amélioration clinique. Dans les autres cas les résultats étaient peu consistants.

Il ne semble donc pas que les produits actuellement disponibles puissent être utilisés avec succès en thérapeutique humaine. Disons toutefois que

malgré l'apparence dramatique des symptômes déclenchés nous n'avons jamais eu à déplorer ni même à craindre un accident grave mettant la vie du malade en danger

H MÉCANISME D ACTION DES SUBSTANCES HISTAMINO LIBÉRATRICES

Un phénomène physiologique d'une telle ampleur et d'une telle importance ne pouvait pas ne pas stimuler la curiosité et la sagacité des physiologistes et des biochimistes. A l'heure actuelle de nombreuses hypothèses explicatives ont été proposées et leur nombre indique clairement qu'aucune d'elles n'est réellement satisfaisante.

Il est certain que l'administration de substances histamino libératrices provoque une altération morphologique de certaines populations cellulaires et notamment des mastocytes (47). Une étude microscopique soignée a révélé que la cellule mastocytaire expulse de son sein des granulations basophiles métachromatiques sans que la cellule elle-même soit détruite. En effet, durant les jours qui suivent on voit apparaître à l'intérieur du protoplasma de ces cellules de nouvelles granulations régénérées. Le mécanisme par lequel ces granules proportionnellement énormes traversent la membrane cellulaire sans endommager la cellule reste mystérieux. La plupart des auteurs considèrent à l'heure actuelle que la libération d'histamine est en rapport avec les modifications morphologiques des mastocytes. La teneur exceptionnellement élevée de ces cellules en histamine rend plausible une telle hypothèse (5, 49). D'autre part le fait que les cellules mastocytaires contiennent également des taux élevés d'héparine (50) de 5-hydroxytryptamine (51) les deux substances libérées souvent simultanément avec l'histamine renforce considérablement cette hypothèse. En allant plus loin dans cette voie Mac Intosh et Paton (14) pensent que l'histamine est rattachée par des forces ioniques au radical acide de l'héparine ou même des acides ribonucléiques sous forme de complexes insolubles. Les substances histamino libératrices agiraient en déplaçant l'histamine de cette liaison. Il y a lieu de dire que cette hypothèse aussi séduisante qu'elle puisse paraître possède de nombreuses et graves lacunes. On peut dire qu'elle ne satisfait pas les auteurs eux-mêmes qui en connaissent les imperfections. Nous ne citerons ici que quelques objections grossières. Une molécule de 48/80 peut libérer jusqu'à 10 à 20 molécules d'histamine. Cette constatation ne peut s'expliquer par un simple déplacement ionique. Le complexe histamine-héparine ou histamine-acide ribonucléique n'est pas toujours précipitable alors que le même complexe forme avec les histamino libérateurs se présente comme un gros précipité. Pour libérer l'histamine de ses attaches protoplasmiques il faut admettre que la substance histamino libératrice entre dans la cellule et pour certaines amines simples cette possibilité peut à la rigueur être concevable. Il n'en est guère de même pour certains ammoniums quaternaires. Comment expliquer enfin l'effet des substances macromoléculaires qui selon toute vraisemblance ne quittent même pas le lit vasculaire? La même question est valable pour ce qui est du complexe antigène-anticorps. Le problème reste donc entier.

Pour ce qui est des autres hypothèses nous ne ferons que les mentionner.

pour les écarter. Une augmentation du taux de l'histamine par une inhibition par les substances histamino libératrices de l'activité des enzymes histaminolytiques n'est pas à retenir pour des raisons évidentes.

Une autre théorie émise (52) est que les substances histamino libératrices activeraient les protéases seriques telles que la fibrinolyse. Cette conception se heurte aux mêmes difficultés que la théorie de la libération d'histamine par les ferments protéolytiques.

On peut dire que la difficulté centrale et actuellement insurmontable, réside dans l'ignorance de la forme biochimique de l'histamine intracellulaire. Aussi longtemps que ce problème fondamental ne sera pas résolu les tentatives d'améliorer nos connaissances sur le mécanisme de libération de l'histamine soit par des substances chimiques simples soit par la réaction antigène anticorps ont bien peu de chances d'être couronnées de succès.

RÉSUMÉ

On trouve chez le mammifère (Rat albinos) 20 à 30 mg d'histamine par kg. La teneur des divers tissus en histamine est très variable. Chez le Rat l'organe de beaucoup le plus riche est le tégument cutané. Viennent ensuite par ordre décroissant avec des taux bien plus faibles : le muscle strié, le tube digestif, le foie, le poumon.

Le problème crucial demeure la forme biochimique de l'histamine cellulaire. L'histamine préexiste dans les cellules sous forme d'un précurseur inactif. D'après les théories récentes elle s'y trouverait fixée aux structures protoplasmiques (mitochondries) par une simple liaison ionique. Cette théorie ne permet pas d'expliquer comment l'histamine est libérée au cours de la réaction anaphylactique.

L'introduction de substances histamino libératrices a contribué à élargir nos connaissances dans ce domaine.

Après avoir esquissé une classification de substances histamino libératrices l'auteur étudie les conditions la cinétique et les modalités de la libération de l'histamine chez l'animal et l'homme.

Le fait que l'hypothermie n'empêche nullement la libération de l'histamine par le 48/80 ou le 1935 L mais inhibe totalement celle causée par le dextran indique que le mécanisme d'action de diverses substances histamino libératrices n'est pas identique.

L'état réfractaire acquis après une injection unique du histamino libérateur doit être distingué de l'état réfractaire dû à l'épuisement de l'histamine tissulaire.

La protection croisée réciproque que confèrent les diverses substances histamino libératrices dépend de leur structure physico chimique. À l'égard du choc anaphylactique du Chien la protection obtenue avec les substances macromoléculaires se révèle plus efficace que celle acquise avec les amines basiques.

Chez l'Homme les substances histamino libératrices produisent un syndrome histaminoïde typique. Chez les sujets allergiques ces troubles sont suivis d'une éclosion souvent dramatique des symptômes de la maladie.

allergique spontanée dont le malade est atteint. La répétition des injections de la substance histamino libératrice conduit à l'installation d'un état réfractaire et à l'extinction plus ou moins prolongée des symptômes morbides cliniques.

L'intérêt de l'emploi clinique des substances histamino libératrices et leur mécanisme d'action sont discutés.

SUMMARY

Twenty to thirty mg per kg of histamine is the quantity found in mammals (albino rats) inequally distributed in the various tissues. In this animal species the skin contains the largest amount of histamine while much smaller quantities are found in the striated muscles, the digestive tract, the liver, the lungs, etc.

The biochemical form of the cellular histamine remains still the crucial problem. Histamine is present in the cells as an inactive precursor. According to the recent theories histamine is linked to the protoplasmic structures (mitochondria) by a simple ionic bond. However this conception does not explain the release of histamine in anaphylactic reactions.

The recent introduction of the histamine liberators has greatly contributed to the extension of our knowledge in this domain.

After having outlined a classification of the histamine liberators the author studies the conditions, the kinetics and the patterns of the histamine release in animal and man. Hypothermia which does not affect at all the release of histamine by 48, 80 and 1935 L, prevents more or less completely the liberation of histamine by macromolecular substances such as dextran. This suggests a different mechanism of actions of the two groups of histamine liberators. The refractory state is due to a different mechanism when it appears after a single injection or after a prolonged and repeated treatment which leads to the depletion of the tissular histamine. The efficiency of the crossed protection obtained with the various histamine liberators depends on the physico-chemical nature of the substance. As to the anaphylactic shock in dogs the macromolecular substances are more efficacious than the basic amines.

In man the histamine liberators produce a very characteristic histaminic syndrome. In allergic patients these troubles are followed by a dramatic bursting out of the symptoms of the spontaneous allergic disease.

The repetition of the injections of histamine releasing substances leads in man also to a refractory state and to a more or less prolonged disappearance of the clinical symptoms of the disease. The value of the histamine liberators in clinical use and their mechanisms of action are discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Reihenfolge ihrer Verminderung von dem quergestreiften Muskel, dem Verdauungskanal, der Leber und der Lunge.

Das Hauptproblem bleibt die biochemische Form des zellularen Histamins. Das Histamin ist in der Zelle in Form einer inaktiven Vorstufe vorhanden. Nach den jüngsten Theorien ist diese Vorstufe an Protoplasmastrukturen (Mitochondrien) mittels einer einfachen Ionenbindung fixiert. Diese Theorie erlaubt aber keine Erklärung, wie das Histamin im Verlaufe der anaphylaktischen Reaktion freigesetzt wird.

Die Einführung von histaminfreisetzenden Substanzen hat unser Wissen auf diesem Gebiet vertieft.

Nachdem der Autor eine Einteilung der histaminfreisetzenden Substanzen skizziert hat, studiert er die Bedingungen, die Kinetik und die Art und Weise der Histaminfreisetzung.

Die Tatsache

48-80 oder 1935

zeigt, dass der Wirkungsmechanismus der verschiedenen histaminfreisetzenden Substanzen nicht identisch ist.

Der Refraktärzustand nach einer einzigen Injektion einer histaminfreisetzenden Substanz muss von jenem Refraktärzustand unterschieden werden, der durch eine Erschöpfung des Gewebshistamins bedingt ist.

Der reziproke Kreuzschutz der verschiedenen histaminfreisetzenden Substanzen hängt von ihrer physikalisch-chemischen Struktur ab. Hinsichtlich des anaphylaktischen Schocks beim Hund zeigt sich, dass der mittels makromolekularer Substanzen erzielte Schutz als viel wirksamer als der mit Aminbasen erzeugte.

Dem Menschen kann eine ähnliche Reaktion nach einer einzigen Injektion einer histaminfreisetzenden Substanz beobachtet werden.

einer allergischen Spontanerkrankung an der Kranke laboriert. Wiederholte Injektionen der histaminfreisetzenden Substanz führt zum Auftreten eines Refraktärzustandes und zu einem mehr oder weniger langen Verlöschen der klinischen Krankheitssymptome.

Die Möglichkeit einer klinischen Anwendung der histaminfreisetzenden Substanzen und ihr Wirkungsmechanismus werden diskutiert.

RESUMEN

La cantidad de histamina presente en los mamíferos (ratas albinas) es de 20 a 30 mg por kilogramo de animal, distribuida diferentemente en los tejidos. En esta especie animal la mayor cantidad se encuentra en la piel, en tanto que los músculos estriados, el aparato digestivo, el hígado, los pulmones etc., contienen una proporción mucho menor.

La histamina se encuentra en las células en estado de precursor inactivo en una forma bioquímica cuyo conocimiento constituye todavía el problema crucial. De acuerdo a las teorías más recientes está unida a las estructuras protoplasmáticas (mitochondrios) por una simple unión iónica, pero no obstante esta concepción no explica la liberación de histamina durante la reacción anafiláctica. Los estudios realizados con las sustancias liberadoras de histamina han contribuido de manera importante a aclarar muchos aspectos.

El autor, luego de una somera clasificación de los liberadores de histamina

■ refiere a las condiciones la cinética y las modalidades de la liberación en los animales y en el hombre. La hipotermia que no afecta la liberación de histamina producida por el 48/80 o el 1935 L inhibe la acción de las sustancias macromoleculares como el dextran lo cual sugiere un distinto mecanismo de acción en ambos casos. El mecanismo por el cual se llega a un estado de refractoriedad es diferente según que sea producido por una sola inyección o por un tratamiento prolongado que causa un agotamiento de la histamina contenida en los tejidos. La eficiencia de la protección cruzada obtenida con varios liberadores depende de las características fisicoquímicas de cada uno de ellos. En lo que respecta al shock anafiláctico en el perro las sustancias macromoleculares son más activas que las aminas básicas.

En el hombre los liberadores de histamina producen un síndrome «histamínico» bien típico. En los enfermos alérgicos los trastornos son acompañados de una dramática recidiva de los síntomas de su alergia espontánea.

Las inyecciones repetidas de liberadores de histamina producen también en el hombre un estado de refractoriedad y una desaparición más o menos durable de los síntomas clínicos.

El autor se refiere y discute el valor de estas sustancias en la terapéutica y el mecanismo por el cual actúan.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEST (C) DALE (H H) DUDLEY (H W) et THORPE (W V) J Physiol 62 397 1927
2. LEWIS (Th) *The blood vessels of the human skin and their responses* Shaw and son London 1927
3. DALE (H H) et LAIDLAW (P I) J Physiol 41 318 1910
4. HALPERN (B N) et NEVEU (T) Sous presse
5. GRAHAM (H T) LOWRY (O H) et PRICHAT (M M) J Exp Med 102 307 1935
6. HALPERN (B N) *Histamine release by long chain molecules in Histamine* Ciba Foundation symposium Churchill ed London 1956
7. DALE (H H) Brit Med J 2 281 1948
8. PATON (W D M) *Histamine release by compounds of simple chemical structure* Pharmacol Review 9 269 1957
9. PATON (W D M) Brit J Pharmacol 6 499 1951
10. FELDBERG (W) et LECOWITE (J) Brit J Pharmacol 10 254 1955
11. HALPERN (B N) LIACOPOULOS BRIOT (M) NEVEU (T) et LIACOPOULOS (P) C R Soc Biol 151 853 1957
12. HALPERN (B N) La Presse Médicale 59 649 1949
13. FELDBERG (W) et MILES (A A) J Physiol 120 205 1953
14. MACINTOSH (F C) et PATON (W D M) J Physiol 109 190 1949
15. ROCHA E SILVA (M) et SCHILD (H O) J Physiol 109 448 1949
16. MONGAR (J L) et SCHILD (H O) J Physiol 118 461 1952
17. HALPERN (B N) et BRIOT (M) C R Soc Biol 146 1552 1952
18. MONGAR (J L) et SCHILD (H O) Brit J Pharmacol 8 103 1953
19. FELDBERG (W) et PATON (W D M) J Physiol 114 490 1951
20. FELDBERG (W) et MONGAR (J L) Brit J Pharmacol 9 197 1954
21. HALPERN (B N) LIACOPOULOS (P) et LIACOPOULOS BRIOT (M) C R Soc Biol (sous presse)

- 22 FELDBERG (W) et TALESNIK (J) *J Physiol* 120 530 1953
- 23 BROCKLEHURST (W E) HUMPHREY (J H) and PERRY (W L M) *J Physiol* 129 203 1955
- 24 FELDBERG (W) et PATON (W D M) *J Physiol* 114 490 1951
- 25 SCHAYER (R W) *J Biol Chem* 203 787 1953
- 26 SCHAYER (R W) *Fed Proc* 14, 275 1955
- 27 SCHAYER (R W) *Ibidem* 15, 347 1956
- 28 SCHAYER (R W) et SMILEY (R L) *Ann J Physiol* 177 401 1954
- 29 HALPERN (B N) BIOZZI (G) BRIOT (M) et BENACERRAF (B) *C R Soc Biol* 147 1180 1953
- 30 HALPERN (B N) et BRIOT (M) *Revue Franç Et Clin et Biol* 1, 151 1955
- 31 SCHAYER (R W) *The origin of histamine in the body* dans *Histamine* Ciba Foundation Symposium Churchill Ed London 1956
- 32 HALPERN (B N) LIACOPOLLOS-BRIOT (M) et LIACOPOLLOS (P) *C R Soc Biol* 1958 (sous presse)
- 33 NISHIYAMA (R) TASAKI (K) et IRIKO (S) *Acta Med Okayama* 11, 133 1957
- 34 BHATTACHARYA (B K) et LEWIS (G P) *Brit J Pharmacol* 11, 202 1956
- 35 HALPERN (B N) LIACOPOLLO (P) et LIACOPOLLOS BRIOT (M) *C R Soc Biol* 151 1622 1957 (sous presse)
- 36 BHATTACHARYA (B K) et LEWIS (G P) *J Physiol* 133, 10 P 1956
- 37 ROWLEY (D A) et BENDITT (E I) *J Exp Med* 103 399 1956
- 38 LIACOPOLLOS (P) HALPERN (B N) et LIACOPOLLOS BRIOT (M) *C R Soc Biol* 151 1661 1957 (sous presse)
- 39 HALPERN (B N) LIACOPOLLOS (P) et LIACOPOLLOS BRIOT (M) *Arch Intern Pharmacod* 1958 (sous presse)
- 40 BROCKLEHURST (W E) *J Physiol* 120 16 P 1953
- 41 BROCKLEHURST (W E) *J Physiol* 128 1 P 1955
- 42 HALPERN (B N) BRIOT (M) MOUTON (D) et TRUFFERT (J) *C R Soc Biol* 149 1223 1955
- 43 FEINBERG (S M) FEINBERG (A R) REBHUN (J) et MALKIEL (S) *Quart Bull North Western University Med Sch* 28 246 1954
- 44 LECOMTE (J) et BOREN STAJN (C) *Acta Allergol* 6 89 1953
- 45 LECOMTE (J) *Arch Internat Pharmacodyn* 101 375 1955
- 46 HALPERN (B N) *Histamine et Allergie* dans *Acquisitions Méd récentes Paris* Flammarion 1956
- 47 RILEY (J F) *J Path. Bact* 65 471 1953
- 48 RILEY (J F) et WEST (B G) *J Path Bact* 69 269 1955
- 49 RILEY (J F) et WEST (B G) *J Physiol* 120 528 1955
- 50 JORGES (J E) *Heparin in the treatment of thrombosis* London Oxford University Press 1946
- 51 PARRATT (J R) et WEST (G B) *J Physiol* 134 118 1956
- 52 LUNAR (G) et DAMGAARD (E) *J Exp Med* 101 1 1955

LE POUVOIR HISTAMINOPEMIQUE DU PLASMA SANGUIN CHEZ L'HOMME NORMAL ET CHEZ L'HOMME ALLERGIQUE

par

Jean Louis PARROT

(Laboratoire de Physiopathologie Neurohumorale
de l'École pratique des Hautes Études Hôpital Boucicaud Paris)

Sous le nom de pouvoir histaminopémiq ue nous avons décrit en 1952 la propriété que possèdent certaines humeurs de fixer *in vitro* une fraction de l'histamine qui leur est ajoutée.

Au cours de nos recherches les faits suivants ont été notamment constatés :

- a) chez l'homme normal le plasma sanguin est doué de pouvoir histaminopémiq ue et celui-ci est de 30 p. 100 environ
- b) chez l'homme allergique le plasma sanguin est dépourvu de pouvoir histaminopémiq ue
- c) chez ce dernier nous avons pu faire apparaître pour un temps un pouvoir histaminopémiq ue de valeur normale pendant ce temps les crises allergiques ont cessé.

Tels sont les trois points qui seront développés dans ce rapport (*)

(*) Ces résultats ont été acquis par le travail de toute une équipe : M^{lle} Cl. Labord qui collabora dès le début à ces recherches, nous a jamais cessé de contribuer à l'œuvre de développements expérimentaux, cliniques et thérapeutiques dès le début. D. A. Urquiza y a participé à la suite de ses travaux sur le test de protéinurie du Cobaye contre l'histamine. M^{me} Mordelet-Dambin a étudié le rôle de son matériel et a appliqué l'ultrafiltration à l'étude de l'histaminopémiq ue. J. Thouvenot et M^{me} N. Flavian ont mis au point une méthode colorimétrique qui permet d'analyser comment varie l'histaminopémiq ue selon les conditions cliniques. M^{me} N. Flavian utilise en outre de l'histamine marquée au C¹⁴.

L'étude du pouvoir histaminopémiq ue chez l'Homme n'a pu être menée à bien que grâce à la collaboration de nombreux services hospitaliers de Paris que nous remercions de ne pouvoir tous mentionner ici. Nous tenons du moins à remercier notre ami le Pr Charles Debrau dans le service duquel nous avons pu étudier l'ulcère gastrique ou duodénal, la rectocolite hémorragique et divers types d'allergie.

I L HISTAMINOPEXIE PLASMIATIQUE INNÉE

A Techniques

Aucune précaution spéciale n'est requise pour la prise de sang il n'est pas nécessaire que le sujet soit à jeun. On prélève habituellement 5 ml de sang environ mais 2 à 3 ml peuvent suffire. La mesure peut se faire sur le sérum ou sur le plasma. Dans ce dernier cas on utilisera l'heparine en employant le minimum de cette substance capable d'éviter la coagulation.

a) TECHNIQUE PHARMACOLOGIQUE

Le sérum ou le plasma est soumis à une dialyse de 24 h sur eau physiologique (*) à la température du laboratoire. Cette opération est nécessaire pour éliminer les substances diffusibles qui pourraient exercer une action sur le test biologique.

Le lot d'expérience préparé dans du liquide de Tyrode non glucose (**).

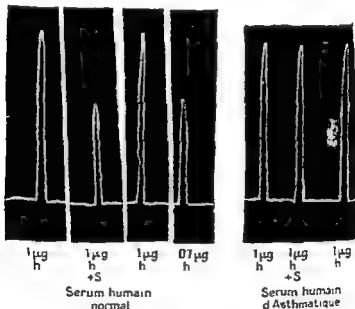


FIG 1 — Le pouvoir histaminopexique du sérum humain. Sa disparition chez l'asthmatique.

Sérum humain dialysé pendant 24 heures sur une solution de ClNa à $p = 2000$. Les lots contiennent soit le dichlorhydrate d'histamine seul (h) soit ce même sel en présence du sérum dilué à 1/20 (h + S). On voit que le pouvoir histaminopexique de ce sérum humain normal est de 30 p. 100 et que celui de ce sérum d'asthmatique est nul.

(*) 1 ml de plasma sur 100 ml d'eau physiologique changée trois fois par 24 h.

(**) Composition p. 1000 : NaCl 8, CaCl_2 0.2, KCl 0.2, MgCl_2 0.1, H_2NCO_3 1. L'absence de glucose est recommandée pour éviter les contractions spontanées de l'intestin. Néanmoins, dans certains cas, on peut ajouter du glucose à 0.25 p. 1000.

contient le sérum sanguin à la concentration de 5 p 100 et le dichlorhydrate d'histamine à la concentration de 10 (*)

Le test est l'ileon terminal de Cobaye l'organe baigne dans du liquide de Tyrode non glucose le bain maintenu à 37° subit un barbotage d'air l'intestin est relié à un myographe isotonique qui exerce sur lui une tension comprise entre 2 et 3 ■

On essaie alternativement le lot d'expérience et la solution contenant l'histamine à la même concentration mais en milieu uniquement salin on constate alors régulièrement que l'histamine se montre moins active en présence du sérum sanguin et les contractions successives ainsi obtenues dessinent une image caractéristique en dents de scie (fig. 1) Naturellement on aura choisi pour de tels essais une concentration d'histamine qui se place dans la zone de plus grande sensibilité différentielle Si l'on utilisait une concentration supramaximale le phénomène ne pourrait se manifester

Il s'agit ensuite de mesurer le pouvoir histaminopépatique Si la concentration de l'histamine mise en présence du plasma est représentée par 1 la concentration qui dans le milieu uniquement salin exerce la même action est par exemple de 0.7 (v. fig. 1) Dans ce cas la présence du plasma a fait perdre à l'histamine 30 p 100 de son activité on dira que le pouvoir histaminopépatique de ce plasma est de 30

Cette technique pharmacologique (Mlle Laborde Parrot et Urquiza 1953) a été adoptée par de nombreux auteurs On peut la considérer présentement comme la technique de routine Elle a permis maintes confirmations

b) TECHNIQUES PERMETTANT DE SÉPARER L'HISTAMINE LIBRE

Le procédé pharmacologique permet en somme d'évaluer la concentration de l'histamine libre par son action biologique Mais on peut se proposer de séparer cette phase libre par un procédé physique On ajoute de l'histamine au plasma ou au sérum puis on le soumet à la dialyse ou à l'ultrafiltration On dose l'histamine de part et d'autre de la membrane et l'on constate alors qu'une part de l'histamine est retenue par les molécules non diffusibles du plasma

1. ÉQUILIBRE DE DIALYSE

a) Dosage biologique de l'histamine

Voici à titre d'exemple le protocole d'un essai (Parrot Urquiza et Mlle Laborde 1951)

La solution de dichlorhydrate d'histamine se trouve à la même concentration (100 µg/ml) de part et d'autre de la membrane de collodion dans du liquide de Tyrode le bain intérieur est de 5 ml le bain extérieur d'un volume total de 10 ml contient 2 ml de sérum humain normal Au bout de 2 h 30 une fraction importante de l'histamine s'est déjà déplacée vers le compartiment extérieur celui-ci en effet contient alors 110 µg du sel d'histamine par ml l'autre n'en contient plus que 70 µg Tout se passe comme si

(*) Selon la sensibilité du test on pourra utiliser un concentrat on d'histamine un peu différent sans que l'évaluation du pouvoir histaminopépatique se trouve sensiblement modifiée Il s'agit naturellement de concentrat on en poids par volume et non de concentrat on moléculaire

l'histamine existait sous une phase libre de part et d'autre de la membrane et qu'en plus une fraction restait retenue du côté du serum.

Dans ce premier exemple l'histamine a été dosée par la méthode biologique. Pour que ce dosage soit correct il faut annuler le pouvoir histaminopéxique du plasma pour cela il suffit de diluer cent fois le milieu.

b) *Dosage colorimétrique de l'histamine* — On peut observer le phénomène sans recourir à aucun test biologique. Il suffit de doser l'histamine par une technique colorimétrique (Parrot, Mme Flavian et Thouvenot, 1957).

La solution de dichlorhydrate d'histamine se trouve à la même concentration (50 $\mu\text{g/ml}$) de part et d'autre de la membrane de collodion, dans une solution de NaCl à 9 p. 1000. En outre le compartiment intérieur contient les globulines d'un serum humain normal (2 $\mu\text{g/ml}$). Les deux compartiments ont reçu le même volume de liquide (7,5 ml). La dialyse dure 4 h. Pendant ce temps l'appareil est soumis à une agitation lente et continue. Puis l'histamine est dosée par la technique colorimétrique de Rosenthal et Tabor, telle qu'elle a été précisée par Thouvenot, Mme Flavian et Weber (1957). On constate alors que dans tous les cas (16 essais) l'histamine s'est déplacée vers les globulines : sa concentration peut être devenue deux fois plus forte dans le compartiment qui a reçu les protéines plasmatiques que dans l'autre.

c) *Dosage spectrophotométrique de l'histamine* — À la suite d'équilibres de dialyse Klammerth (1955) dose l'histamine au spectrophotomètre à 215 Å et constate que cette substance se lie aux gamma globulines comme nous l'avons précédemment établi.

d) *Mesure de la radioactivité (histamine marquée au C^{14})* — À la suite de nos expériences Kaplan et Davis (1953) ont établi quelques équilibres de dialyse avec de l'histamine marquée au C^{14} . Le bain intérieur contenait du serum humain ou une fraction de plasma humain après avoir mesuré la radioactivité uniquement dans le bain extérieur : les auteurs conclurent qu'il n'y avait pas eu de déplacement d'histamine. Cette conclusion ne repose que sur l'étude de deux serums humains (*). Les auteurs ont même négligé de s'assurer que ces deux serums étaient bien doués de pouvoir histaminopéxique. Quant à la fraction II de Cohn que ces auteurs ont employée (*) nous avons eu plusieurs fois l'occasion d'observer qu'elle perdait en vieillissant la propriété de fixer l'histamine.

En collaboration avec P. Bonet Maury, Mme Flavian et Mme Provost nous avons également utilisé l'histamine marquée par le C^{14} (**). Le pouvoir histaminopéxique des serums était mesuré au préalable et seuls étaient retenus ceux qui captaient au moins 30 p. 100 (technique pharmacologique). Les équilibres de dialyse étaient conduits dans les mêmes conditions générales que précédemment (voir b). Les mesures de la radioactivité β due au C^{14} étaient faites à la fois sur le bain intérieur et sur le bain extérieur de manière qu'un bilan puisse être établi. Dans ces conditions d'expérience on observe un déplacement de l'histamine radioactive vers les protéines plasmatiques et la différence est du même ordre que celle qui avait pu être notée avec les autres techniques de dosage (biologique et colorimétrique).

2. *ULTRAFILTRATION* — Si l'on ajoute de l'histamine à du plasma humain

(*) Communication personnelle.

(**) Nous voulons adresser ici à R. W. Schayer nos très vifs remerciements pour l'histamine marquée qu'il a eu la très grande courtoisie de nous faire parvenir.

normal et qu'on le soumette ensuite à l'ultrafiltration (membrane de collodion sous une pression de deux atmosphères) on constate qu'une fraction de l'histamine ne traverse pas l'ultrafiltre (voir tableau IV) (recherches inédites avec Mme Mordelet Dambrine)

c) MODIFICATION DU SPECTRE D'ABSORPTION DE L'HISTAMINE

Une liaison de l'histamine avec les protéines doit se manifester par une modification de son spectre d'absorption. Or en effet si l'on établit le spectre d'absorption de l'histamine dans le domaine de l'ultraviolet on observe que la courbe se déforme et que le maximum se déplace lorsqu'on ajoute de la serumalbumine au milieu (Klammerth 1955)

II Résultats

Ainsi l'histamine n'exerce pas la même activité biologique selon que le liquide de Tyrode dans lequel elle est dissoute contient ou non du sérum humain normal préalablement dialysé. C'est sous cet aspect pharmacologique que le phénomène se présente à nous. Trois possibilités furent examinées à cette époque :

- 1° Le test est devenu moins sensible à l'histamine
- 2° Une partie de l'histamine a été détruite
- 3° Une partie de l'histamine a été liée sous une forme inactive

a) NATURE DU PHÉNOMÈNE

Aujourd'hui les résultats expérimentaux concordent pour montrer qu'il s'agit d'une captation. Les expériences d'équilibre de dialyse sont particulièrement démonstratives à cet égard. Le déplacement de l'histamine ne s'observe que si le sérum utilisé est capable, dans les conditions de la technique pharmacologique, de diminuer l'activité de l'histamine. Bien plus le sérum de certains sujets allergiques augmente l'activité pharmacologique de l'histamine. Or lorsque de tels sérums sont introduits dans un équilibre de dialyse on constate qu'ils repoussent l'histamine. Ainsi il y a parallélisme entre les propriétés physico-chimiques des sérums et leurs effets pharmacologiques. En somme la distribution spatiale des molécules d'histamine est homogène dans une solution purement saline, elle peut devenir hétérogène lorsqu'on introduit dans ce milieu certaines molécules protidiques.

Lorsqu'une molécule diffusible se déplace dans un milieu contenant des molécules non diffusibles il y a lieu d'examiner d'abord si il ne s'agit pas d'un banal équilibre ionique de type Donnan. Il semble bien qu'il n'en soit rien ici puisque selon la nature du plasma le déplacement de l'histamine se fait dans un sens ou dans l'autre ou ne se fait pas. De même Klammerth (1955) estime que dans ses expériences le rôle de l'effet Donnan est négligeable.

b) CONDITIONS D'OBSERVATION

1. LE FACTEUR TEMPS — La captation de l'histamine est totale dès les premières secondes de contact. C'est ce que permet de constater la technique pharmacologique. Pendant les deux ou trois heures qui suivent rien ne vient modifier le phénomène. Il est évident que dans les expériences de dialyse le délai nécessaire pour observer pleinement le phénomène tient non à

la captation elle même mais au temps qu'il faut pour que la phase libre s'équilibre de part et d'autre de la membrane

2 CONDITIONS DE CONCENTRATION — a) Lorsque la captation de l'histamine a été constatée dans les conditions standardisées pour la technique pharmacologique il suffit de diluer le lot d'expérience pour voir réapparaître un pourcentage important de l'activité biologique disparue. Par exemple dans les conditions habituelles le tube à essai contient dissous dans du liquide de Tyrode le serum à 5 p. 100 et le dichlorhydrate d'histamine à 10^{-4} la captation est de 35 p. 100 environ. Si l'on dilue 10 fois ce lot dans le liquide de Tyrode la captation n'est plus que de 5 p. 100 environ (Parrot, Urquia et Mlle Laborde 1952)

b) Si dans les tubes à essai l'on maintient constante la concentration d'histamine (dichlorhydrate 10^{-4}) et si l'on abaisse la concentration du plasma humain le pouvoir histaminopexique évalué par la méthode pharmacologique s'annule lorsque la concentration du plasma tombe environ à 10^{-4} (Parrot, Mlle Laborde et M^{me} Mordelet Dambrine 1958) (V. tableau I)

TABLEAU I

Valeur du pouvoir histaminopexique du serum humain normal

| Concentration du plasma | 5×10^{-2} | 5×10^{-3} | 5×10^{-4} |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| Pouvoir histaminopexique moyen en p. 100 | 30 | 20 | 5 |

c) Si l'on maintient constante la concentration des protéines plasmatiques et si l'on abaisse la concentration du dichlorhydrate d'histamine le pouvoir histaminopexique s'annule et suit la courbe

de dosages colorimétriques (travail inédit avec M^{me} Flavien)

3 CONDITIONS DE pH — Une étude est en cours avec M^{me} Flavien sur l'influence du pH (dialyse puis colorimétrie). Les premiers résultats indiquent que la captation est au moins aussi importante au pH 6 qu'à la neutralité mais qu'elle est beaucoup plus faible à pH 8,4 et 9.

4 SPÉCIFICITÉ DU POUVOIR DE CAPTATION ET INHIBITION COMPÉTITIVE — Les protéines du plasma sont capables de fixer un grand nombre de substances. Mais la spécificité de l'histaminopexie pose un problème beaucoup plus précis. On peut le définir par trois critères :

a) La protéine histaminopexique peut-elle fixer d'autres substances ?

b) Ces autres substances sont-elles capables d'inhiber l'histaminopexie par compétition ?

c) Ces autres substances sont-elles incapables d'être fixées par un plasma dépourvu de pouvoir histaminopexique ?

Nous ne pouvons présentement fournir à ces questions que des réponses partielles.

— La technique pharmacologique ne nous a permis aucune conclusion en ce qui concerne l'éventuelle captation de la putrescine, du potassium

ou de l'adrénaline l'acétylcholine par contre semblerait se comporter comme l'histamine (ilcon isolé de Cobaye)

— La captation de l'histamine par le plasma sanguin étudiée par la technique pharmacologique se trouve diminuée par la présence dans la solution de dichlorhydrate de putrescine à la concentration de 25×10^{-4} c'est une concentration très inférieure à celle qui permet d'obtenir une action propre de cette substance sur le test. L'histaminopexie est supprimée par l'addition au lot d'expérience de dichlorhydrate d'histidine à la concentration de 10^{-3} (Mlle Laborde)

Ainsi il paraît dès maintenant probable que la molécule histaminopexique est capable de fixer d'autres petites molécules telles que l'histidine l'acétylcholine la putrescine

c) FACTEURS CHIMIQUES

1. MOLECULES HISTAMINOPEXIQUES — Si l'on considère les protéides séparés du plasma et débarrassés des éléments minéraux qui les accompagnent normalement on constate que deux fractions sont capables de capter l'histamine il s'agit de la fraction gamma globuline et de la sérumalbumine. Ceci résulte aussi bien de la technique pharmacologique que de l'équilibre de dialyse (Parrot Urquia et Mlle Laborde 1951 Parrot et Mlle Laborde inédit Damberth 1955)

a) La fraction gamma globuline

Nous avons tout d'abord localisé l'activité histaminopexique dans les globulines telles qu'on les obtient après les avoir précipitées par le sulfate d'ammonium à demi saturation. Puis nous avons pu préciser que cette activité appartenait à la fraction II de Cohn il s'agit donc d'une gamma globuline. Enfin des recherches en cours poursuivies en collaboration avec Sandor nous montrent que la molécule histaminopexique ne constitue qu'un pourcentage extrêmement faible des gamma globulines elle est comprise dans la fraction gamma pseudo globuline qui est entraînée par le précipité d'alpha euglobuline et de beta euglobuline par dilution du plasma au 1/15 avec de l'eau distillée à pH 5,2. Ce procédé nous permet d'obtenir le pouvoir histaminopexique le plus élevé avec le minimum de protéides et nous l'utilisons fréquemment dans nos études sur l'histaminopexie.

b) La sérumalbumine

La sérumalbumine est obtenue après délipidation du serum par l'acétone puis élimination des globulines par barbotage de CO_2 (Adnot 1931) elle est ensuite soumise à une dialyse prolongée et enfin remise en solution dans du liquide de Tyrode elle se montre alors capable de capter l'histamine (technique pharmacologique)

2. RÔLE DU POTASSIUM ET DU CALCIUM — Le serum sanguin contient un inhibiteur de l'histaminopexie cette notion se dégageait déjà des expériences de dialyse (Parrot Urquia et Mlle Laborde 1952) le serum ainsi débarrassé des éléments diffusibles qu'il contient acquiert un pouvoir histaminopexique de plus en plus élevé la valeur de celui-ci se stabilise aux environs de 50 p. 100 (technique pharmacologique) (V. fig. 2). Puis nous avons pu montrer en effet que le dialysat de serum exerce une activité inhibitrice sur l'histaminopexie enfin cette inhibition a pu être attribuée au potassium (Parrot Mlle Laborde et M^l Damberth 1955) les deux

arguments expérimentaux qui conduisent à cette conclusion sont les suivants : 1° il suffit d'augmenter faiblement la concentration du liquide de Tyrode en chlorure de potassium (215 mg/l au lieu de 210 mg/l) pour faire disparaître l'histaminopexie d'un sérum normal évaluée dans les condi-

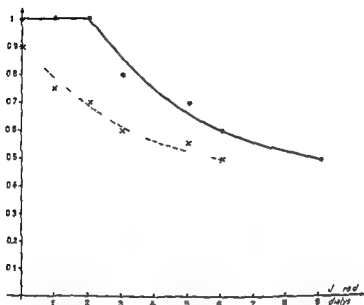


FIG. 2 — Activité biologique de l'histamine mise en présence de sérum humain et ses modifications sous l'influence de la dialyse : 5 ml de sérum sont mis à dialyser aux environs de 0° dans un sac en collodion qui baigne dans 25 ml d'eau distillée additionnée de 9 p 1000 de ClNa . Le bain est renouvelé trois fois par jour.

En abscisses : jour de dialyse au temps 0 : sérum non dialysé.

En ordonnées : activité biologique de l'histamine titrée sur l'iléon isolé du cobaye. La valeur 1 représente l'activité totale de la solution de dichlorhydrate d'histamine à 10^{-6} .

Les lots d'expérience contiennent le sérum à la concentration de 1/20 et le dichlorhydrate d'histamine à la concentration de 10^{-6} . Sérum d'asthmatique : trait plein et points. Sérum normal : trait pointillé et croix.

tions habituelles de la technique pharmacologique : 2° la quantité de potassium contenue dans le dialysat de sérum dosée au photomètre à flamme correspond à l'activité inhibitrice de ce liquide.

Des recherches en cours nous montrent que le calcium s'oppose à l'action du potassium : en effet lorsque l'histaminopexie a été inhibée par un léger excès de potassium, elle peut être rétablie par l'addition de calcium (recherches inédites avec Mme Mordelet Dambrine).

3. LE PLASMA TOTAL — Seule l'activité de la γ globuline histaminopexique peut être ici envisagée : car la sérum albumine ne capte pas l'histamine dans le plasma normal : le taux de potassium est tel en effet dans ce milieu qu'il inhibe totalement l'activité histaminopexique de la sérum albumine bien plus lorsque cette fraction est isolée du plasma par la méthode

d'Adnot (1931) elle infuse au contraire l'histaminopexie d'un serum normal et cette activité inhibitrice est justifiée par la quantité de potassium présente dans cette fraction

d) DONNÉES CLINIQUES

Le pouvoir histaminopexique du plasma ou du serum de l'Homme adulte normal mesuré par la technique pharmacologique est en moyenne de 33.2 ± 8.8 calculé sur 51 individus

Les recherches poursuivies par P. H. Vignes dans notre laboratoire montrent qu'il existe un léger abaissement de l'histaminopexie plasmatique au cours du travail d'accouchement

Sur 70 malades divers non allergiques nous avons trouvé la valeur de 28.0 ± 8.9 qui ne diffère pas significativement de la valeur trouvée chez le sujet normal. Le tableau II indique les valeurs trouvées en fonction du diagnostic. Aucun de ces 70 malades n'avait de pouvoir histaminopexique nul

TABLEAU II

Pouvoir histaminopexique du serum sanguin chez les malades non allergiques (Parrot et Vile Laborde 1953)

| DIAGNOSTIC | NOMBRE DE SÉRIES | POUVOIR HISTAMINOPEXIQUE MOYEN |
|--|------------------|--------------------------------|
| Cardiopathies valvulaires sans arté- céder rhumatismaux | 6 | 31 |
| Phlébites des membres inférieurs et varices | 4 | 31 |
| Infarctus du myocarde | 5 | 28 |
| Cancers | 18 | 27 ± 9.6 |
| Hypertension | 5 | 26 |
| Tuberculoses sans manifestation allergique importante | 5 | 24 |
| Gastrites (non ulcéreuses) | 10 | 20 ± 8.1 |
| Total | 57 | 28 ± 8.1 |

On remarquera dans ce tableau où les valeurs du pouvoir histaminopexique ont été classées par ordre décroissant que les malades atteints de gastrites même en dehors de tout ulcère gastrique ou duodénal ont une histaminopexie plasmatique particulièrement abaissée

II L'ABSENCE D'HISTAMINOPEXIE PLASMATIQUE CHEZ L'ALLERGIQUE

A Données cliniques

L'absence d'histaminopexie est une caractéristique sérologique qui coïncide remarquablement avec la notion clinique de terrain allergique au sens large du mot. Sur le millier de malades allergiques que nous avons

aujourd'hui étudiée avec Mlle Laborde. L'histaminopexie plasmatique est nulle dans 97 p. 100 des cas environ. Au contraire, sur plus de 200 sujets non allergiques soit normaux soit malades nous n'avons pas une seule fois rencontré l'absence d'histaminopexie plasmatique. Il convient cependant comme on le verra plus bas d'exclure de ce nombre les malades dont le sérum donne des chiffres anormalement élevés au test du thymol.

Chez l'allergique l'absence d'histaminopexie plasmatique s'accompagne constamment d'hyperhistaminémie plasmatique et, dans la moitié des cas d'un abaissement de la résistance capillaire.

Deux grandes catégories doivent être distinguées selon que l'absence d'histaminopexie est permanente ou périodique.

a) L'ABSENCE D'HISTAMINOPEXIE PLASMATIQUE EST PERMANENTE

Le plasma reste dépourvu de pouvoir histaminopexique que l'organisme se trouve ou non exposé aux agressions qui déclenchent les crises. Il paraît très vraisemblable que l'histaminopexie plasmatique était déjà nulle avant toute manifestation clinique. D'ailleurs nous avons pu saisir le fait dans un cas étudié avec Sclafer. Il s'agissait d'un enfant de cinq ans dont l'histaminopexie plasmatique était nulle et qui ne présentait aucune manifestation clinique. Or à six ans il allait être atteint de crises d'asthme. Mais il peut arriver aussi comme le montre un cas observé par Mlle Laborde que l'histaminopexie plasmatique soit d'abord normale puis qu'elle diminue progressivement à l'âge adulte et qu'elle s'annule enfin quelque temps avant l'apparition des premières crises de migraines.

On retrouve parmi les ascendants d'autres personnes dont le plasma présente les mêmes caractéristiques et avec Sclafer nous avons même pu dépister dans quelques cas l'existence de transmetteurs sains.

Il semble bien qu'il s'agisse ici d'un génotype.

1. **ASTHME ET RHUME DES FOIES** — Nous avons étudié avec Mlle Laborde 79 cas d'asthmes typiques (4 fig. 1). Trois de ces malades seulement ont fourni un sérum doué de pouvoir histaminopexique et ce dernier était très faible (3,5-10). Chez tous les autres l'histaminopexie plasmatique était constamment nulle même loin des crises. Il en était de même dans deux cas typiques de rhume des foies. Jeune et coll (1957) notent une histaminopexie nulle 10 fois sur 12 asthmes.

2. **URTICAIRE ET ŒDÈME DE QUINCKE** — Sur les 20 cas étudiés avec Mlle Laborde (1953) tous avaient une histaminopexie constamment nulle même loin des crises. Il nous paraît intéressant de noter que dans plusieurs de ces cas il s'agissait d'urticaire provoquée par le froid, la fatigue ou encore par une simple pression exercée sur la peau.

Pellerat et coll (1957) sur 6 cas, Wodniansky (1957) sur 11 cas trouvent toujours des valeurs faibles ou nulles.

3. **MIGRAINE** — Onze cas de migraines ont été suivis avec Mlle Laborde. 10 fois le pouvoir histaminopexique s'est montré nul et cela même loin des crises. 1 fois positif mais très faible (5).

b) L'HISTAMINOPEXIE NE DISPARAIT QU'À L'OCCASION DE LA LÉSION

Il y a lieu de croire dans ces cas que le pouvoir histaminopexique était normal avant les premières manifestations cliniques.

1 RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE — Avec Charles Debray et Mlle Laborde (recherches inédites sur 29 malades) nous avons constaté que l'histaminopexie plasmatique est nulle au moment de la poussée de rectocolite hémorragique mais elle reprend une valeur normale entre les poussées.

2 ULCÈRES GASTRIQUES OU DUODÉNAUX — Nulle au cours de la poussée ulcéreuse (88 fois sur 89 mesures) l'histaminopexie plasmatique se rapproche de la normale entre les premières poussées mais sans l'atteindre et s'annule de nouveau quelques jours avant le début clinique de la poussée suivante. Plus tard lorsque l'ulcère vieillit l'histaminopexie reste constamment nulle. C'est ce que nous avons observé avec Mlle Laborde Ch. Debray et Roure (1956) sur 74 malades.

Pellerat et coll (1957) étudient 24 malades en poussée 21 fois l'histaminopexie est nulle.

3 ECZÉMA (V tableau III)

TABLEAU III
Eczema en cours d'évolution

| RÉFÉRENCES | NOMBRE DES CAS ÉTUDIÉS | HISTAMINOPEXIE NULLE NOMBRE DES CAS |
|--|---------------------------|--|
| Parrot et Mlle Laborde (1953) | 15 | 14 |
| Parrot Sidi et coll (1957) Sidi Reinberg et coll (1958) | 122 | 107 (nulle ou abaissée) |
| Jeune et coll (1957) | 12 | 10 |
| Pellerat et coll (1957) | 24 | 21 |
| Wodniansky (1957) | 74 | 62 (nulle ou inf à la normale) |
| | Totaux 247 | 214 |

L'histaminopexie plasmatique s'élève lorsque les lésions cutanées régressent.

4 RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU — Le pouvoir histaminopexique du plasma s'annule au moment de la crise rhumatismale. Puis il revient à la normale si aucune lésion cardiaque ne persiste. Il reste nul dans le cas contraire même si la lésion paraît cliniquement stabilisée et cela même de nombreuses années après la dernière crise rhumatismale. Tels sont les principaux résultats de l'étude que nous avons entreprise avec Mlle Laborde (1953) et poursuivie avec Mozziconacci Mlle Danelatos et Mlle Laborde (1957) (voir aussi Danelatos 1955) sur un total de 60 malades (52 enfants et 8 adultes). Jeune et coll (1957) notent que l'histaminopexie est nulle 6 fois sur 8 cas de rhumatisme articulaire aigu.

5 RHUMATISME CHRONIQUE ET GOUTTE TUBERCULOSE A MANIFESTATIONS ALLERGIQUES — Des études systematiques restent a faire pour compléter les premiers resultats observes dans ces cas (Parrot et M^{lle} Laborde 1953)

6 PURPURA ALLERGIQUE — L'histaminopexie plasmatique est nulle ou abaissée au cours des poussées de purpura allergique (recherches inédites avec Jean Bernard Mathe et M^{lle} Laborde)

B Données chimiques

Le probleme est de savoir en quoi differe le plasma chez l'homme allergique et chez l'homme normal. Ce probleme n'est pas entierement resolu. En voici les données actuelles

a) LE SÉRUM DE L'ALLERGIQUE N'EST PAS DÉPOURVU DE MOLECULE HISTAMINOPEXIQUE

Lorsque le serum d'un asthmatique est soumis a une dialyse prolongee il devient capable au bout de 3 jours environ de capter l'histamine. Son pouvoir histaminopexique va ensuite s'accroissant pour atteindre la valeur de 50 p. 100 vers le 9^e jour. En somme il suit a peu pres la meme courbe que le pouvoir histaminopexique d'un serum normal soumis a la meme épreuve mais avec un retard d'environ 3 jours (voir fig. 2) (Parrot, Urquiza et M^{lle} Laborde 1952)

b) L'ABSENCE D'HISTAMINOPEXIE N'EST PAS LE FAIT D'UN FACTEUR D'INHIBITEUR

L'épreuve precedente paraît suggerer que l'équipement histaminopexique serait le meme dans les deux plasmas mais que chez l'allergique un inhibiteur diffusible se trouverait en excès. L'expérience devait montrer qu'il n'en est rien.

Tout d'abord la molécule histaminopexique n'a pas été saturée simplement par l'histamine qui se trouve en excès dans le plasma des allergiques. Ceci résulte de comparaisons entre le taux d'histamine et la valeur de l'histaminopexie avant et apres dialyse de 24 heures sur les deux types de sérums (Parrot, Urquiza et M^{lle} Laborde 1952).

D'autre part nous avons pu identifier au potassium la substance diffusible qui limite l'histaminopexie du plasma (Parrot, M^{lle} Laborde et M^{lle} Dambrine 1955 et recherches inédites) or les allergiques ne présentent pas en général d'hyperkaliémie c'est un fait que nous avons été en mesure de confirmer avec M^{me} Mordelet-Dambrine (recherches inédites).

c) LE PLASMA D'ALLERGIQUE DIFFÈRE DU PLASMA NORMAL PAR LA NATURE DE SES PROTÉINES

Remplacées dans les memes conditions de milieu salin (liquide de Tyrode) les protéines plasmatiques sont incapables de capter l'histamine si elles proviennent d'un sujet allergique (recherches inédites avec M^{me} Mordelet-Dambrine) elles en fixent environ 30 p. 100 si elles proviennent d'un sujet normal. La fraction histaminopexique n'est donc pas de meme nature dans l'un et l'autre cas. Il y a dysglobulinémie dans le cas de terrain allergique.

d) ESSAI DE SÉPARATION

Si l'on dilue le plasma au 1/15 dans de l'eau distillée et qu'on l'amène à pH 5,2, la fraction histaminopexique passe dans le précipité s'il s'agit d'un sujet normal elle reste en solution s'il s'agit d'un allergique (recherches inédites avec M^{lle} Laborde)

Bien que d'autres recherches soient nécessaires sur ce sujet il semble probable que la gamma globuline histaminopexique qui est présente chez le sujet normal soit absente chez le sujet allergique

Des essais récemment entrepris avec M^{me} Mordelet Dambrine et M^{lle} Laborde nous montrent que les sérums qui donnent une valeur anormalement élevée au test du thymol sont dépourvus de pouvoir histaminopexique. On sait que ces valeurs anormales au test du thymol sont attribuées notamment à une modification des gamma globulines. Ce cas particulier vient donc montrer encore l'importance de la fraction gamma globuline dans le mécanisme de l'histaminopexie plasmatique. Mais ici contrairement au cas du terrain allergique la dialyse prolongée ne fait apparaître aucune activité histaminopexique. Il s'agit donc d'une modification différente des gamma globulines.

III L'HISTAMINOPEXIE PLASMATIQUE ACQUISE

Nous avons pu faire acquérir aux allergiques une histaminopexie plasmatique de valeur normale en leur injectant du serum humain normalement histaminopexique. En même temps les crises particulières au malade disparaissent. Ces modifications cliniques et sérologiques parallèles témoignent semble-t-il d'une immunité antihistamine acquise.

La résistance du Cobaye à l'action de l'histamine et ses variations à la suite d'une injection de serum humain avaient été étudiées par Benda et Urquia à partir de 1948 (voir Benda et Urquia 1950). Ces auteurs avaient constaté que si le serum provenait d'un sujet non asthmatique il pouvait conférer une certaine protection au Cobaye s'il provenait au contraire d'un asthmatique il ne protégeait aucunement l'animal et ces auteurs parlaient de « terrain asthmogène ». D'autre part ils avaient traité les asthmatiques avec succès par injection de serum humain provenant de sujets non asthmatiques.

Mais le problème est plus vaste. L'étude du pouvoir histaminopexique nous a permis de constater que l'anomalie plasmatique observée chez les asthmatiques n'est pas particulière à ces malades. Nous avons montré plus haut comment l'absence d'histaminopexie plasmatique est un test de terrain allergique au sens le plus vaste de ce terme. Il y avait donc lieu d'examiner si l'ing

cutanés

disparaissent

dans ce sens mais jusqu'ici nous avons obtenu des résultats satisfaisants dans tous les cas où nous avons tenté le traitement asthmatiques urticariens, migraineux, eczémateux. Nous avons exposé ailleurs ces premiers résultats (Parrot et M^{lle} Laborde 1956). Nous nous bornerons ici à étudier

l'histaminopexie plasmatique des malades ainsi traités (Parrot et M^{lle} La borde 1953 1954 1956 Parrot M^{lle} Laborde et M^{me} Mordelet Dambrine 1958) leur plasma acquiert en effet un certain pouvoir histaminopexique en même temps l'histaminémie plasmatique qui était anormalement élevée se rapproche de la normale, et la résistance vasculaire qui dans la moitié des cas était abaissée revient à la normale

A Caractères du pouvoir histaminopexique acquis

a) ÉVOLUTION CHRONOLOGIQUE

L'évolution chronologique du pouvoir histaminopexique acquis est assez variable (v fig 3) Il apparaît habituellement avant l'amélioration

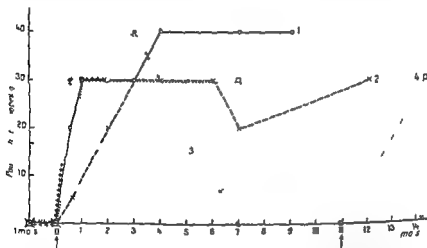


FIG 3 — Pouvoir histaminopexique du sérum exprimé en pourcentage de l'histamine inactivée (ordonnée) et ses variations en fonction du temps chez 4 malades allergiques 1 — M L 29 ans urticarien 2 — M^{me} M 45 ans migraineuse 3 — M^{me} S 29 ans asthmatique 4 — M^{lle} B 53 ans présentant des poussées d'ulcère gastrique Aux flèches injection sous cutanée de sérum humain normal la première concerne les 4 sujets la seconde M^{lle} B

clinique se manifeste lorsqu'il atteint la valeur de 20 environ que celle-ci se manifeste avec netteté lorsqu'il acquiert la valeur de 30 environ au bout de trois semaines à trois mois les crises ont généralement à peu près complètement disparu

L'histaminopexie se maintient à des valeurs à peu près normales pendant quelques mois ou quelques années (plus de trois ans chez certains de nos malades) Enfin elle décroît et les crises reparaissent

Si malgré le traitement l'histaminopexie du malade reste nulle aucune amélioration clinique ne se manifeste (2 cas sur 27 malades)

b) QUANTITÉ D'HISTAMINE FIXÉE

Il se trouve que dans les conditions standardisées pour son évaluation pharmacologique le pouvoir histaminopexique du plasma fournit à peu près les mêmes valeurs (environ 30 p 100) qu'il soit inné ou acquis Mais l'étude

systematique du phenomene grâce a l'ultrafiltration nous revele une importante difference quantitative (recherches en cours avec M^{lle} Laborde et M^{me} Mordelet Dambrine) l'histaminopexie acquise se trouve saturée par des quantites d'histamine beaucoup plus faibles que l'histaminopexie innée (v. tableau IV)

TABLEAU IV

Pourcentage d'histamine non ultrafiltrable en fonction de la surcharge du plasma humain en histamine (chaque chiffre correspond à une valeur individuelle)

| SURCHARGE D'HISTAMINE (d'histamine) en µ ml de plasma | | 30 | 0 |
|--|---------------------------|----------|---------|
| Pourcentage d'histamine non ultra filtrable par rapport à l'histamine libre | Histaminopexie innée | 15 20 45 | 30 |
| | Histaminopexie acquise | 0 0 0 | 7 30 35 |

Plus exactement le pourcentage se trouve inférieur au seuil différentiel de la méthode de dosage qui est de l'ordre de 5 p. 100

c) INHIBITION PAR UN COMPÉTITEUR

L'addition d'une azoprotéine d'histamine (**) au plasma permet de différencier les deux mécanismes de l'histaminopexie plasmatique même à une très faible concentration (10^{-7}) ce corps fait disparaître le pouvoir histaminopexique acquis. Or à une concentration 25 000 fois plus élevée il ne modifie pas le pouvoir histaminopexique inné. Semblables résultats peuvent être obtenus avec l'histamine azo paracétylamine.

d) ACTION DU CHAUFFAGE

Lorsqu'on chauffe le serum sanguin pendant 20 minutes à 56 °C le pouvoir histaminopexique persiste si le serum provient d'un sujet non allergique il disparaît si provient d'un individu allergique traité par le serum humain normal. L'étude systematique du chauffage pendant vingt minutes à diverses températures montre que la température de 56 °C est bien la plus basse qui pour cette durée permet de faire complètement disparaître le

(*) Obtenue à partir de protéines sériques déspécifiées de Cheval. Il s'agit du Lertagon qui a été gracieusement fourni par Park-Davis and Co.

pouvoir histaminopexique acquis (voir fig. 4). On peut le restituer après chauffage par l'addition de serum frais de Cobaye pour cette épreuve il

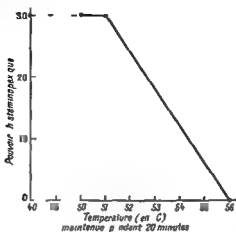


FIG. 4. — Pouvoir histaminopexique acquis du sérum. Effet du chauffage (Parrot M^{lle} Laborde et M^{me} Mordelet Dambrine 1958)

fallait que le serum ajoute fut lui même depourvu de pouvoir histaminopexique. Le serum de Cobaye scorbutique s'est montré propre à cet usage.

B Le pouvoir histaminopexique acquis comme test d'immunité antihistamine

Une hypothèse permet de rattacher l'histaminopexie acquise à l'histaminopexie innée. Le sérum humain normalement histaminopexique fournirait à l'organisme allergique un antigène complexe dont ce dernier est dépourvu. Il s'agit de l'ensemble constitué par la globuline histaminopexique et l'histamine. Cette dernière substance peut jouer le rôle d'haptène et déterminer la spécificité antigénique. Selon cette conception, le pouvoir histaminopexique résulte d'une réaction entre l'anticorps et l'haptène. Le complément paraît indispensable à cette réaction, comme le montre l'épreuve du chauffage. Quant à l'action de l'azoprotéine d'histamine, elle se comprend parfaitement. Il s'agirait d'une saturation de l'anticorps par un antigène.

Cette conception conduisant à une expérience, il devait être possible en effet d'obtenir les mêmes résultats thérapeutiques en utilisant non le sérum humain normal dans sa totalité, mais seulement deux de ses éléments : la globuline histaminopexique et l'histamine.

À défaut de la globuline histaminopexique que nous ne possédons pas à l'état pur, nous avons employé des gamma globulines humaines. Nous les avons utilisées à la concentration de 6 mg par ml, qui est voisine de la concentration plasmatique.

Des expériences faites sur le Cobaye avec Urquia et M^{lle} Laborde nous montrèrent alors que l'on pouvait protéger cet animal contre l'histamine.

au moins aussi bien qu'avec le sérum humain total en lui injectant par voie sous cutanée 2 ml d'une solution contenant à la fois gamma globulines et histamine. L'injection de l'une ou de l'autre de ces deux substances isolément et à la même concentration est sans effet. Une série de solutions avait été préparée. Les deux solutions qui se montrèrent les plus efficaces contenaient 0,0625 et 0,0750 μg de dichlorhydrate d'histamine par ml.

Nous avons alors traité divers allergiques par l'injection sous cutanée de 2 ml d'une solution contenant les gamma globulines humaines à la concentration de 6 mg/ml et le dichlorhydrate d'histamine à la concentration de 0,075 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Cette étude a porté sur 43 malades (20 asthmatiques, 11 migraineux, 6 urticariens, 6 eczémateux). Dans 38 cas nous avons observé une nette amélioration clinique.

Sur 21 des 43 malades nous avons pu étudier le sérum et nous avons vu apparaître un pouvoir histaminopexique de type acquis chez 18 d'entre eux. C'est à dire chez tous ceux qui se sont trouvés améliorés. Par contre le pouvoir histaminopexique du sérum est resté nul chez les 3 autres malades or leur état n'avait pas été modifié par le traitement.

Cet ensemble de résultats semble montrer que le pouvoir histaminopexique acquis témoigne bien d'une immunité antihistamine. Ce n'est pas la première fois qu'une telle immunité est obtenue. Déjà divers auteurs (voir Fell et coll. 1943, Went et Kesztyus 1951) ont pu la réaliser chez l'animal et chez l'Homme. Mais ces auteurs utilisaient des azoprotéines d'histamine formées avec des protéines étrangères à l'espèce humaine.

RÉSUMÉ

1. Le plasma humain normal contient une gamma globuline capable de fixer une fraction de l'histamine ajoutée *in vitro*.

2. La gamma globuline histaminopexique du plasma normal n'existe pas chez les sujets allergiques. Cette anomalie sérique caractérise le terrain allergique. Elle paraît dans certains cas se transmettre héréditairement. Il s'agit alors vraisemblablement d'un génotype.

3. D'autres recherches sont nécessaires pour savoir comment se comporte dans l'organisme la gamma globuline histaminopexique. On retiendra cependant que lorsque l'histaminopexie plasmatique est absente l'organisme est plus sensible à l'histamine par exemple dans le cas du Rat surrénalectomisé, du Cobaye scorbutique et de l'Homme allergique.

4. L'emploi de l'histamine a pu fournir un test commode pour détecter la présence ou l'absence d'une gamma globuline particulière. Mais cette dernière peut capter d'autres substances. La recherche de celles-ci est encore à ses débuts. Il est possible que les diverses manifestations de l'allergie soient attribuables à diverses substances normalement retenues par cette même globuline.

5. L'histaminopexie acquise par le plasma chez l'allergique à la suite d'une injection de sérum humain normal témoigne d'une immunité anti-histamine.

SUMMARY

1 The human normal blood plasma contains a gammaglobulin capable of fixing part of the histamine added *in vitro*

2 The histaminopexic gammaglobulin which is present in normal plasma is different from the abnormal type characterized by its

3 A new research is necessary to know how the histaminopexic gamma globulin behaves in the circulating blood. It should be kept in mind however that when the plasma histaminopexy is absent the organism is more sensitive to histamine as for instance in the case of the adrenalectomized rat and scorbutic guinea pig

4 The use of histamine has provided a convenient test for the detection of the presence or absence of this particular gammaglobulin but however this globulin is able to fix also other substances and this study is now still at its initial stage. It is possible that the various allergic symptoms can be attributed to various substances which are normally kept by the same globulin

5 Acquired histaminopexy of the plasma in allergic patient following the infusion of normal human serum proves a certain degree of antihistaminic immunity

ZUSAMMENFASSUNG

Das menschliche Blutplasma enthält ein Gammaglobulin welches einen Teil des « *in vitro* » hinzugefügten Histamins binden kann.

Dieses im normalen Plasma existierende histaminbindende Gammaglobulin kommt im Plasma der Allergiker nicht vor. Diese Anomalie charakterisiert das allergische « Terrain ». Sie scheint in gewissen Fällen vererbbar zu sein. Es handelt sich dementsprechend um einen Genotypus.

Weitere Forschungen zum Verhalten dieses histaminbindenden Gammaglobulins im zirkulierenden Blut sind notwendig. Es ist hervorzuheben, dass bei Abwesenheit der Plasmahistaminopexy der Organismus viel empfindlicher auf Histamin reagiert. Z. B. im Falle der adrenaletomierten Ratten oder beim skorbutischen Meerschweinchen.

Die Anwendung von Histamin ist also ein einfacher Test zum Nachweis von vorhandenem oder abweisendem spezifischen Gammaglobulin. Dieses jedoch kann ebenfalls andere Substanzen binden, deren Klärung allerdings noch ganz in den Anfängen steckt. Es ist möglich, dass die allergischen Manifestationen durch diese verschiedenen Substanzen normalerweise durch dasselbe Globulin gebunden hervorgerufen werden.

Acquierte Plasma Histaminopexy beim Allergiker, als Folge einer Injektion von normalem menschlichem Serum, weist eine antihistaminische Immunität nach.

RÉSUMÉ

1 El plasma humano contiene una gama globulina capaz de fijar una cierta cantidad de histamina « in vitro ».

2 La gama globulina histaminopéptica del plasma normal no existe en los sujetos alérgicos. Esta anomalía sérica caracteriza el terreno alérgico. En algunos casos parece transmitirse hereditariamente y trataría por lo tanto de un genotipo.

3 No se conoce exactamente el comportamiento de la gama globulina histaminopéptica en la sangre circulante. Se observa, no obstante, que cuando la histaminopexia no existe el organismo es más sensible a la histamina como por ejemplo en el caso de la rata suprarrenalectomizada o el cobayo escorbútico.

4 El empleo de la histamina constituye un test cómodo para investigar la presencia o ausencia de una gama globulina particular. Esta globulina sin embargo puede captar seguramente otras sustancias cuya investigación está en sus comienzos. Es posible que las diferentes manifestaciones alérgicas se deban a diversas sustancias normalmente retenidas por la misma globulina.

5 El hecho que el plasma del sujeto alérgico sea capaz de adquirir poder histaminopéptico luego de una inyección de suero normal indica que existe una inmunidad antihistamínica.

BIBLIOGRAPHIE

- ADNOT (A. P.) Contribution à l'étude des protéines du sérum. Dosage de la globuline et de la fibrine par un nouveau méthode. Th. Doct. Méd. Strasbourg 1 vol n° 8 136 p. 1931.
- BENOÎ (R.) et URQUHART (D. A.) Recherches expérimentales sur l'asthme. Leur application au diagnostic et au traitement 1 vol 83 p. Paris M. Loiné 1950.
- DANIELATOS (C.) Le pouvoir histaminopéptique du sérum au cours de la maladie de Bouillaud. Mémoire pour le tirage d'asthme tant d'asthme. Fac. Méd. Paris 1955.
- FELL (N.), RODNEY (G.) et MARSHALL (D. E.) Histamine potest plethysmometry and immunologic stimulation. *Int. J. Allergy* 1947 47: 217-249.
- JELINEK (M.), CARBON (R.) et LECHE (J.) Valeur de la pepsine dans le sérum humain. *Revue de la pédiatrie* 1957.
- KAPLAN (E. H.) et DAVIS (J.) Biological properties of the histamine releasing factor. *Biol. N. Y.* 1953 84: 218-220.
- KLAEMERTH (O.) Zur Frage der Histaminase im Plasma. *Zeitschrift für Allergologie* 1955 327-61-75.
- LABORDE (C.), PARROT (J. L.) et URQUHART (D. A.) Le pouvoir histaminopéptique du sérum humain. *Revue de la pédiatrie* 1953 61 (n° 57) 1151-1152.
- PARROT (J. L.) Abnormalités du pouvoir histaminopéptique du sérum dans l'asthme et la rhinite allergique. *Revue de la pédiatrie* 1953 61 (n° 4) 160 — 1956 *Le Foyer Allergique*

- et l'ulcère gastrique au duodéna! In Journées Thérapeutiques de Paris G. Doué dit
1 vol 263 p voir pp 25 36 — 1958 *Histaminolyse et histaminopexie* in Actualités
Pharmacologiques publié par R. Hazard et J. H. Cheymol Masson édité
- PARRÔT (J. L.) FLAVIAN (N.) et THOUVENOT (H.) *Pouvoir histaminopexique du sérum*
Étude colorimétrique C. R. Acad. Sci. Paris 1957 244, 2865
- PARRÔT (J. L.) et LABORDE (Cl.) *Le pouvoir histaminopexique du sérum chez le rat*
normal et surrenalectomisé C. R. Soc. Biol. Paris 1952 146, 1049 — *Action du*
cortex surréna! sur le pouvoir histaminopexique du sérum C. R. Soc. Biol. Paris
1952 146, 1662 — *Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin* *Recherches sur*
sa régulation J. Physiol. Paris 1953 45 211 214 21° Réunion Ass. Physiol.
Paris — *Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin (Démonstration)* J. Physiol.
1953 45, 243 (21° Réunion Physiol. Paris) — *Modifications du pouvoir histamino*
pexique du sérum provoquées chez l'Homme allergique et chez le Cobaye par l'injection
de sérum humain normal C. R. Soc. Biol. Paris 1953 147, 1203 — *Le pouvoir*
histaminopexique du sérum sanguin 11° int. physiol. Cong. Montréal 1953
Aug 31 Sept 4 — *Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin* *Son absence*
chez les sujets allergiques Presse méd. 1953 61 (n° 63) 1267 1269 — *Le pouvoir*
histaminopexique du sérum sanguin *Ses modifications à la suite d'une injection de*
sérum humain normal ou d'une azoprotéine d'histamine J. Physiol. Paris 1954
46, 492 495 — *Histaminopexic action of blood serum* Ciba Foundation sympo
sium on Histamine 1955 p. 52 56 — *Études sur le terrain allergique* *Essai de traite*
ment par le sérum humain normal Presse méd. 1956 64 (n° 77) 1766 1768
- PARRÔT (J. L.) LABORDE (Cl.) et DAMBRINE (M.) *Recherches sur le pouvoir histamino*
pexique du sérum sanguin *Étude de l'inhibiteur sérique* C. R. Soc. Biol. Paris 1955
149 2094
- PARRÔT (J. L.) LABORDE (Cl.) DEBRAY (Ch.) et ROURE (H.) *Le pouvoir histamino*
pexique du sérum sanguin et du suc gastrique dans les ulcères gastro-duodénaux
Arch. Mal. App. dig. Mal. Nour. 1956 45 612 630
- PARRÔT (J. L.) LABORDE (Cl.) et MORDELET DAMBRINE (M.) *L'histaminopexie innée*
ou acquise du plasma sanguin *Caractères différentiels* J. Physiol. Paris 1958 50
435 438
- PARRÔT (J. L.) MOZZICONACCI (P.) DANIELATOS (C.) et LABORDE (Cl.) *Le pouvoir*
histaminopexique du sérum au cours du rhumatisme aigu Semaine Hôpitaux 1957
33 (n° 54) 2157 2159
- PARRÔT (J. L.) SIDI (E.) REINBERG (A.) LABORDE (Cl.) et LIBEL (A.) *Le pouvoir*
histaminopexique du sérum sanguin et ses variations au cours de l'eczéma diathésique
Congrès int. Dermatol. Stockholm 31 juillet 6 août 1957 à paraître in Acta Vene
reologica Stockholm
- PARRÔT (J. L.) URQUIA (D. A.) et LABORDE (Cl.) *Action du sérum humain provenant*
de sujets normaux ou asthmatiques sur l'activité biologique de l'histamine C. R. Soc.
Biol. Paris 1951 a 145 885 — *Captations de l'histamine par le sérum humain*
normal *Défaut de captation par le sérum d'asthmatique* C. R. Soc. Biol. Paris
1951 b 145, 1045 — *Action histaminopexique du sérum humain et son pouvoir*
protecteur à l'égard de l'histamine I. *Modification par la dialyse ou par l'addition*
d'histamine C. R. Soc. Biol. Paris 1952 a 146 1052 — *Captation de l'histamine*
par le sérum sanguin J. Physiol. Paris 1952 b 44 310 313
- PELLERAT (J.) MURAT (M.) et RIVES (H.) *Pouvoir histaminopexique du sérum et der*
matoses allergiques Soc. Dermatol. filiale lyonnaise 27 juin 1957
- SIDI (E.) REINBERG (A.) HINCKY (M.) et BOURGEOIS SPINASSE. *Les variations du*
pouvoir histaminopexique du sérum sanguin au cours de l'évolution des eczémas de
l'adulte Presse méd. 1958 66 (n° 16) 343 345
- THOUVENOT (J.) FLAVIAN (N.) et WEBER (R.) *Sur une méthode colorimétrique du*
dosage de l'histamine *Mise au point* Bull. Soc. Chim. Biol. Paris 1957 39 1311
1319

- WENT (I) et KESZTIVS (L.) *Histamina oprotein, cruche I Tierexperimentelle Untersuchungen mit Histamina oprotein* Acta med Acad ci Hungarica 1951 2 (1) 89 102
- WODNIANSKY (P.) *Congrès int Dermatol Stockholm 1957* 31 juillet 6 août a paraitre in Acta Venereologica Stockholm

THE RELATION OF HISTAMINE LIBERATION TO ANAPHYLAXIS

by

W D M PATON

(Department of Pharmacology Royal College of Surgeons London)

Possibly the most intriguing problem in allergy is still that of how a piece of sensitized smooth muscle comes to contract promptly and vigorously when exposed to the proper antigen and I should like to discuss some of the recent work on histamine release in the light of this problem. For a description of the phenomenon it still seems best to return to Dale's 1913 paper and it is interesting to examine how far our recent knowledge goes to answer the questions then raised.

At the time a special interest was directed to the possibility that the union of antigen and antibody gave rise to a proteolysis whose products brought about the physiological responses of anaphylaxis.

This paper backed up the later one with Hellaway made it impossible to suppose that the contraction of the smooth muscle depended on proteolytic activity generated in constituents of the blood since blood appeared totally unnecessary for the response. In addition the time relationships of the contractile response to antigen viz its short latency its rapid development and early maximum comparable with those seen with β -imidazole ethylamine led him to doubt that any local proteolytic events should be concerned. Such a doubt confronts of course any other time consuming enzymatic process. Dale expressed his own preference at the time for the conception that the union of antigen with cellular fixed antibody created a disturbance of the colloid equilibrium of the limiting membrane of the smooth muscle.

The subsequent discovery of the analogies between the response of various tissues to histamine and in anaphylaxis and of the fact that histamine is released in many of the situations of antigen antibody union gave a new direction to research diverting it somewhat away from the study of the contractile response itself and towards an analysis of histamine release and its actions so that pharmacological evidence of histamine release rather than the responses of smooth muscle or blood vessels came to be used extensively and profitably in the analysis of the antigen antibody effects. But as it became clear that tissues artificially desensitized or

already insensitive to histamine could still yield an anaphylactic response the correlation of histamine release with effective antigen antibody union began to fail. Our position is indeed not that we have advanced far towards solving Dale's original problem but that we have acquired more problems bearing perhaps different solutions. More recently a further development has taken place the discovery that histamine is largely but not only located in mast cells and that the process of histamine release is associated with the degranulation or disruption of these cells. Fascinating as these developments are they carry us perhaps another step away from the anaphylactic contraction itself as we study not the contraction nor the hormones which may cause it but the morphological changes associated in an obscure way with the mobilization of hormones possibly involved.

We must still ask therefore whether the three processes seen in anaphylaxis — mast cell change local hormone release muscle contraction — constitute a causal chain or no? Are they as it were in series or in parallel or both? And further do studies with chemical releasing agents throw any light on the problem?

HISTAMINE LIBERATORS AND PROTEOLYSIS IN ANAPHYLAXIS

It seems tolerably clear that despite some remarkable analogies there are major differences between the action of liberators and of anaphylactic antigen. Some are only to be expected thus the incidence of effect of a liberator will depend simply on its distribution and that of releasable histamine but in anaphylaxis the distribution of bound antibody will also be important. But two special points are of interest. If one considers the time course of histamine release *in vivo* or in a perfused organ it is remarkably rapid with liberators but with antigen a little sluggish in comparison. With a liberator the depressor response in a cat occurs almost exactly at the time when blood returns rich in histamine from the tissues and reaches the systemic blood vessels again the peak histamine concentration in the blood is within a minute or two of injection in a perfused muscle or skin flap vasoconstriction from the released histamine occurs promptly. But with antigen the latency is longer the histamine release in skin is long drawn out and reaches a slow maximum. One cannot attribute such differences simply to the time taken for protein to reach the tissues if one recalls the rapid effect of antigen applied to the serosal surface of say a piece of sensitized uterus or gut. If then one wishes to exploit the analogies between histamine liberators and anaphylaxis by

it could only
rator is formed
= The same

conclusion flows from the second major difference the fact shown by Mongar and Schild and fully discussed by them that anaphylactic histamine release but not release by 48/80 or octylamine is blocked by enzyme inhibitors and that with isolated intracellular histamine rich particles

antigen is now ineffective in release but chemicals still function

One must pause to ask however whether it is worth considering the possibility of liberator formation in anaphylaxis. Although I don't think any very plausible hypothesis can yet be framed there are some features which make one reluctant to abandon the possibility altogether. In the first place there is the high activity of many liberators. Compound 48/80 the substituted butylamine L 1935 the purified material from *Ascaris* obtained by Uvnas and his colleagues are able to mobilize the histamine *in vivo* and in perfused tissues and to degranulate mast cells in such low concentrations as to rank among the more active compounds at a pharmacologist's disposal. It is almost a metaphysical point but there is abundant precedent to back one's suspicion that any synthetic compound of a high potency is a pointer or more than a pointer to the chemistry of the body itself. The acetyl ester of choline and a certain phenylethylamine derivative are notable examples. We can say too that action of this type is not just a chemist's artefact: it is shown by products of natural origin such as certain polypeptide antibiotics by peptones and even by the basic amino acids themselves. This would point to products of proteolysis as the most plausible source of anaphylactic liberator. The liberators are in addition for the vast majority of cases basic compounds. We have therefore to consider a proteolysis allowing the appearance of basic polypeptides. This indeed is not improbable. Of intracellular proteases the cathepsin II of Bergman is said to resemble trypsin in its reactions and trypsin specifically attacks bonds adjacent to lysine or arginine residues so that a result of trypsin digestion is the appearance of terminal lysine or arginine residues. It is interesting that trypsin is the proteolytic enzyme *par excellence* with which anaphylactoid shock is produced—fact harnessed by Rocha e Silva to an earlier proteolytic theory evolved before we knew much about histamine binding: that the histamine could be cleaved enzymatically from a peptide linkage. We can suggest then that in the anaphylactic process intracellular cathepsin II may be activated by antigen antibody union to form basic polypeptides.

But there are some unattractive features to such a view. First is that there is so far as I know no direct evidence for any such process. I have tested it by incubating sensitised guinea pig tissues with antigen in a small volume of fluid in the presence of mesenteric mast cells from an unsensitised animal (rat or guinea pig) but could demonstrate no enhanced degranulation. Proteolytic events in blood indeed have been demonstrated in allergic responses but they can hardly account convincingly for anaphylactic responses in blood free tissues. One may comment however that a proteolysis of the type postulated might be rather hard to detect. It is not necessary that the products are formed in large amounts if they act in close relation to the effector organ: further they could be broken down by the enzyme which forms them—as are the kinins—and finally the tests for their presence do not at present have the remarkable sensitivity that is available for assaying say a natural transmitter. A second unattractive feature of the theory is its fundamental vagueness. The general phrase « products of proteolysis » can cover a multitude of sins. One could use it to accommodate almost any new fact. One might suppose the products to act locally as well as to diffuse to adjacent mast cells so

that the theory is indifferent to the location of releasable histamine. One could multiply products to exert actions other than histamine release so that our knowledge that slow reacting substances are released of a polypeptide nature is explicable. One could postulate varying rates of formation or destruction to conform with diverse time relationships. Clearly one could explain anything. Not until proteolysis has been shown and a relevant pharmacological action by its products demonstrated can we really support such a theory. Yet in its absence we are left with the problem of what significance is attached to the striking property of histamine liberation displayed specifically by so many organic bases.

HISTAMINE LIBERATORS AND LECITHINASE

A stimulating new approach to problems of histamine release has been made recently by Linas and his colleagues. Their observation that a polysaccharide fraction isolated from lup seeds could prevent histamine release by 48/80 and other liberators from the cat paw and prevent disruption of rat mesentery mast cells led them to suspect that some enzyme process was involved in the liberation process since high molecular weight polyanions can inhibit reversibly a number of enzymes perhaps by blocking free amino groups on the enzyme molecule. In a search for enzymes able to degranulate mast cells they found out of about 30 tested only one lecithinase A which was significantly active. This was still effective on mast cells which by heating to 45-50°C has been made refractory to 48/80. They suggest that there is on the surface of the mast cell a lytic enzyme that this is normally inactive since the active group is blocked by an inhibitor and that when the inhibitor is removed by conjunction with 48/80 or some other suitable basic compound the enzyme becomes active and attacks the cell membrane. They were able further to render mast cells resistant to liberator action by treatment (in the presence of the liberator) with 1,3-diphosphoimidazole which inactivates enzymes with essential amino groups such as lecithinase A and they could restore sensitivity by dephosphorylation with phosphoamidase.

There are a few obscure points in this work. Lecithinase for instance is inactive on the perfused cat's paw. The action of 48/80 on mast cells was found to be blocked by temperatures between 40°C and 50°C whereas lecithinase is still active at 60°C. Lysolecithin itself was rather inactive requiring about 500 µg/ml to have on mast cells the effect produced by Compound 48/80 at 1 µg/ml. But this new theory has the attractive features that it accounts for the action of basic liberators that it establishes a new link with the old work on lecithin and lysolecithin and that it could account for the appearance of non polypeptide muscle stimulants such as that described by Brocklehurst. It is interesting too in exploring the idea that activation may be achieved by removal of an inhibitor a notion also used by Garcia Arocha, Ashwin & Grossberg in the suggestion that liberators combine with heparin so releasing a proteolytic enzyme previously inhibited by heparin. Another hopeful feature is that an explanation might be forthcoming for the extraordinary histamine release by large arteries so dependent on species (dextran and egg albumen in rat

polyvidone and Tween 20 in the dog horse serum in cat) whose characteristics Halpern especially has elucidated

It was for a while possible to attribute some of this activity to an action on elements in the blood corresponding to rouleau formation with an aggregation of platelet and leucocytes generally or locally leading to histamine and 5HT release. But Halpern's observation that dextran is effective on rat skin *in vitro* renders this view untenable. If however an enzymic process mediates the response space at least exists for species variations to operate.

The relation of this work to anaphylaxis is not yet clear. But it allows us to include lecithinase to intracellular proteases among the enzymes which may play a role.

THE ANAPHYLACTIC CONTRACTIONS OF GUINEA PIG ILEUM

How do these phenomena relate to anaphylaxis? I would like to start by outlining simply some of the events seen in the anaphylactic response of guinea pig ileum. Suppose one places two strips of guinea pig ileum in the same bath one sensitized to egg albumen the other not sensitized but serving as a test for active substances released. If one then adds a large dose of the antigen (say 1 mg when an adjacent piece of gut has been shown to react well to 1 μ g) two phenomena impress themselves. The first is the irreducible latency of response by the sensitized strip to antigen — of the order of 12 seconds — whereas an equiactive or less active dose of histamine acts within 1-2 seconds. The second is the extraordinary persistence of the spasm of the sensitized strip. Soon after its development the unsensitized strip begins to contract. But if the bath is now washed out the latter relaxes completely and the sensitized strip is hardly changed. With further lapse of time of a few minutes a little more activity accumulates in the bath readily washed out again. Soon a state is reached in which the sensitized strip is in a condition of maintained spasm yet there is no sign at all of diffusible active principles escaping from it and this condition can persist for a period of an hour or more. If in a similar experiment mepyramine to a concentration of 10^{-4} is added to the bath the sensitized strip now undergoes a somewhat slower contraction (though of little changed latency) but one which carries it to almost as intense and prolonged a spasm as normal yet the test strip shows no activity at all.

Such an experiment recapitulates of course some of the classical experiments on anaphylaxis by Feldberg and Schild and their colleagues chiefly on lung and uterus. But it seems too to make it hard to believe that the formation of diffusible muscle stimulants account for all the phenomena of the anaphylactic contraction. There appears to be no major barrier to diffusion in the muscle spaces for we know that histamine added to the bath can least the outer muscle fibres within a second or two and antigen can be only a little less rapid. Further a significant proportion of the histamine released in the anaphylactic reaction can escape into the bath some ten to twenty seconds after the contraction starts. There may be of course a very intense local concentration of local hormones at the start of the reaction but there emerges no reason why such hormones should

not diffuse away quite soon and allow the gut to relax as it does after a massive dose of histamine or other stimulant. It is true that the relaxation after slow reacting substances is slower than with like histamine or acetylcholine the recovery of the gut from their action or indeed from any other stimulant I know is far faster than the relaxation of the anaphylactic spasm of the ileum. Again one might postulate a continuing localised release but this would surely cause activity to appear in the bath fluid. Finally one might suggest that the active substances are released and act within the smooth muscle cell and do not escape from it but this is not an attractive idea now that we know from Castillo and Katz's work for instance that acetylcholine acts only on the outside of a motor endplate and is devoid of action given intracellularly. The persistence of the spasm then in the absence of detectable activity in the surrounding fluid presents a serious difficulty for any theory which attributes the spasm entirely to diffusible stimulants whether histamine or other substances. The histamine theory could escape from some of its other difficulties, such as the ineffectiveness of antihistamines by the entirely plausible idea of intense local concentrations but this is hardly possible when diffusional equilibrium has been developing for an hour or more.

Such experiments make one return to Dale's conception that the anaphylactic reaction leads to a disturbance of the conditions of colloidal solution in the smooth muscle fibre meaning by that perhaps some process which activates the constrictile substance without activating specific chemical receptors. Mongar & Schild's work make it probable that some process resembling the enzymic is involved the distinct latency in the anaphylactic response of the ileum despite the great rapidity of the contraction when it appears conforms well with such an idea. No great allowance of time is needed here if cholinesterase can remove acetylcholine physiologically in a time of milliseconds then even enzymes with rates or conditions of action a thousand times slower could be considered. But Mongar & Schild's work does not necessarily imply as yet the formation of diffusible active principles and an analogy (*mutatis mutandis*) between anaphylaxis and say haemolysis action seems open.

If however a relatively biophysical explanation is adopted for the non-histamine part of the anaphylactic contraction one must consider whether the breakdown of mast cells and so perhaps the histamine release itself is not also initiated by a similar disturbance of the mast cell membrane. We are in short still in a position not far from that of 45 years ago confronted with enzymatic hormonal and biophysical theories or with combinations of them and we still find it hard to choose between them. This is perhaps a matter of some practical importance for the problem of seeking an antagonist to an enzyme or to a diffusible stimulant of muscle carries us into the familiar (though in allergy still not very successful) territory of drug antagonism but to modify an activation of smooth muscle which may be brought about by some more direct process is a problem for which we have little guidance save that obtained in the study of the anaphylactic contraction itself.

ON THE ROLE OF THE CARRIER IN ANTIGENS

by

R. L. MAYER

(Research Department CIBA Pharmaceutical Products Inc Summit New Jersey)

According to the generally accepted theories immunological responses to native full antigens as well as to the artificial complex antigens depend upon the determinant groups in full antigens or the haptenic groups in complex antigens the non determinant remainder of the full antigen molecule or the carrier moiety of a complex antigen are considered to play only the secondary role of an amplifier or support for the specific determinant groups.

Formulated in this way—as is generally done—this rule concerns the different types of sensitization indiscriminately. But since all results from which this thesis has been deduced have been obtained from experiments in which humoral precipitating or complement fixing antibodies served as a criterion for successful sensitization the validity of this theory should be restricted to atopic sensitization for only here do humoral antibodies determine the specificity and the character of the allergy.

Indeed we have no proof that the theory of the carriers unimportance is likewise valid in the elaboration of non humoral sessile antibodies of the delayed type of sensitization.

In our opinion it is not correct to make the general statement that the non determinant part of a full antigen and the carrier moiety are unimportant in the process of sensitization. The purpose of the following discussions is to rehabilitate the immunological standing of the carriers and of the allegedly inert part of complete antigens.

Most antigens complete natural antigens as well as numerous chemicals of low molecular weight produce in man and under propitious circumstances in experimental animals various types of sensitizations and different types of antibodies all specifically directed against the sensitizing agent. They may cause atopic sensitizations with humoral antibodies in certain individuals contact dermatitis or atopic dermatitis with sessile antibodies in others. So far the reasons for this variability of sensitizations have remained obscure. Most allergists believe that predisposing factors of the host determine the site of reactivity (weakness of certain organs) and conse-

quently the type of antibodies. Others conversely, speak of intrinsic properties of the antigen which determine the type of antibody and thus the site of the sensitization (atopens contactants).

In most discussions on hypersensitivity, we forget that we deal with two separate although interconnected aspects. There is first the specificity of the allergic reaction—the production and reactivity of specific antibodies. The second equally important problem is the form of the specific antibody and the site of the antibody reaction. We do not know which part comes first—the body's choice of the type of antibody or the antibodies' choice of the site of the reaction.

The specificity of the immune reaction is solely concerned with the spectrum of the hypersensitiveness and not with the type of antibody involved. Humoral as well as sessile antibodies may possess the same specificity. The second problem—that of the different forms of immune reactions (evanescent delayed neurodermatitic type) and the different sites of the specific sensitization (smooth muscles lymph system collagen ground substance etc.) is primarily concerned with the chemical or physical nature, the type of the antibody involved.

There is no question as to the correctness of the general concept that the specificity and the spectrum of hypersensitiveness depend solely upon the determinant groups and the haptens moiety of a complex antigen. Our attempt to rehabilitate the carrier concerns solely the establishment of the type of specific sensitization and the choice of the reactive site. We believe that the carrier is intimately concerned with this part of the immune reaction—it is even likely that the choice of the type of antibody and the choice of the reactive site are the exclusive domain of the carrier. Thus in my opinion far from being inert the carrier determines the type of antibody formed—humoral sessile or neurodermatitic and consequently the site of the allergic reactivity.

The carriers with which a hapten combines to become a full antigen are usually proteins. At least most of our experience has been with protein carriers. In all the experimental work one type of protein—namely serum protein or other soluble albumins and globulins or mixtures—has been used almost exclusively. But under normal conditions the organism offers a large choice of different proteins to the haptens from which they may select the carrier.

Animal organisms contain various types of proteins such as soluble globular proteins like albumin or globulin and less soluble or insoluble fibroid proteins like collagen or keratin and their precursors and relatives. The distribution of these proteins in the organism and their ratio in various organs varies widely. Skin for instance, is rich in fibroid proteins; internal organs are poor—the skin contains 20 times as much collagen as the internal organs. Conversely epidermis is much poorer in globular proteins than the internal organs. Therefore under natural conditions of sensitization what kind of protein a hapten becomes attached to is a matter of mere chance and accident. If for instance a chemical such as formaldehyde comes in contact with the skin—most of it will combine quite naturally with the proteins that are prevalent in the skin—skin proteins such as collagen keratin and their precursors. But if formaldehyde fumes are inhaled the hapten will choose its carrier almost exclusively from among the proteins of

internal organs among which albumins and globulins prevail whereas collagen is quite rare and keratin absent

Different exposure results also in different types of sensitization. Formaldehyde when acting upon the skin mostly from without will cause contact dermatitis almost exclusively whereas formaldehyde entering the body via the lungs or the muscles will result in asthma or some other atopic allergic reactivities. We encounter the same dependence of the type of sensitization upon the type of exposure with practically all strong sensitizers of low molecular weight.

It seems logical to assume that these two processes namely formation of complete antigens and choice of the reaction sites are interconnected and that certain types of carriers are associated with certain types of sensitizations. Indeed our own experiments have suggested that the combination of a hapten with an insoluble fibroid protein carrier leads to a full antigen which produces sensitizations of the delayed type with sessile antibodies whereas a combination of the same hapten with a soluble globular carrier protein leads to a complete antigen which produces atopic sensitizations with humoral antibodies. Such a correlation is not only in good agreement with but would even explain perfectly the fact that contact of an appropriate antigen with the skin elicits sessile antibodies in the vast majority of cases and that inhalation of the same antigen will produce the humoral antibodies of the atopic reactivity.

We have lately discussed the possibility that the combination of a hapten with a carrier of the ground substance which is rich in the fibroid polysaccharides may be the origin of atopic dermatitis and give rise to a still unknown but apparently non circulating antibody in neurodermatitis which differs from the sessile antibodies of the usual delayed types of reactivity.

The concept that the physical properties of the carrier determine the type of antibody and consequently the phenomenology of the allergic process would elevate the carriers to a quite important position within the hierarchy of immunity. However we cannot ignore any serious objections to such a concept. Indeed certain observations apparently contradict my thesis that only fibroid antigens produce sessile antibodies and only globular antigens produce humoral antibodies.

It is generally recognized that soluble globular proteins for instance of the serum in foods pollens etc. are associated in most instances with sensitizations of the immediate type and consequently with circulating antibodies. Nevertheless the same globular proteins are capable of producing sensitizations of the delayed type such as contact dermatitis and in particular neurodermatitis. Furthermore sensitizations characterized by delayed reactions are the regular consequence of sensitizations with soluble globular proteins from microorganisms and positive patch tests, scratch tests or intradermal tests indicate the presence of sessile antibodies during numerous infectious processes. Various authors have been successful in passively transferring these delayed reactivities with cellular material from the host and soluble proteins from the microorganisms.

Are these facts compatible with our views enunciated above? Soluble full antigens or soluble complex antigens are immunologically stable provided the determinant groups are not altered. So long as a metabolic attack changes only the inert carrier part and so long as the molecular size

does not descend below a certain minimum during a catabolic process, the intrinsic sensitizing power of these soluble antigens remains unchanged and they will be able to produce specific sensitizations

But it is quite conceivable that any chemical or physical alteration of the carrier moiety in complex antigens or of the inert part of a full antigen will influence the type of sensitization and the form of resultant specific antibody

How can soluble globular proteins be changed to such an extent that although they retain their specificity they produce sessile antibodies instead of humoral antibodies as usual? According to the theory proposed here they should lose their globular character assume a rigid form and become fibroid

The first thought is of course denaturation but such a process will also affect the availability of the determinant groups and will lead to a loss of specificity But it is known that soluble proteinic antigens are absorbed to collagen In this way the protein, originally soluble assumes a new configuration and becomes part of a rigid fibroid system This is certainly an interesting reaction, and it would be well worth studying whether such an adsorption of egg protein for instance upon collagen and other fibroid material of the ground substance will modify its immunological characteristics to such an extent that it will produce a non atopic dermatitis in which patch tests with egg white are positive

We have studied experimentally the influence of collagen upon the tuberculin reaction which is the prototype of a delayed reaction to a globular protein Old tuberculin as a hapten upon intraperitoneal injection into guinea pigs produces at best only a very few and very weak sensitizations, which are mostly explained by the presence of some bacteria However when tuberculin is injected together with paraffin oil or other so called adjuvants the number and intensity of the sensitizations is sharply increased The same increase occurs when tuberculin is injected after incubation with collagen This result agrees with the theory that adsorption of a globular protein to a fibroid protein conveys to the former the faculty of producing an allergic reactivity of the delayed type It is tempting to explain by the same mechanism the adjuvant action of paraffin oil or Freund's adjuvant in the production of delayed reactions to simple chemicals After injection on unusual sites both produce collagen in the vicinity of the adjuvant deposits It is indeed known that foreign body granulomas and mycobacterial tubercles form large amounts of collagen at an early stage

Today's discussions on the role of carriers have been restricted to the field of sensitizations But the problem of carriers is a much more general one and it certainly is of equal importance in the field of immune protection The role of the carrier in the development of cellular immunity as opposed to humoral immunity is the counterpart of its role in hypersensitivity But time does not permit a consideration of these and many other aspects of the hapten carrier relationship

I have avoided discussing many very important but well known facts on carriers which we can easily read in journals and reviews all I have wanted to present here are a few of the many interesting and unsolved problems that may constitute the bases of new insight in the still mysterious field of hypersensitivity

SUMMARY

A full antigen consists of two parts the determinant group and the non determinant carrier. Most allergists believe that the carrier's role merely provides the necessary molecular weight. These determinant groups or in the case of complex antigens the haptens or portions of them are responsible for the specificity of the antibody and therewith of the specificity of the allergic reaction whereas in our opinion the carrier is responsible for the type of specific antibody (humoral or sessile) and consequently the type of allergy produced. The following theory is discussed. Combination of a determinant group with a soluble globular protein carrier will serve as a template for a soluble and therefore humoral antibody combination with an insoluble carrier composed of fibroid protein will produce insoluble sessile antibodies which are responsible for delayed type reactivities. Also discussed is the question whether other carriers besides those containing exclusively of proteins may be responsible for the emergence of other types of allergy such as for instance atopic dermatitis.

RÉSUMÉ

Un antigène complet est composé de deux parties le groupe déterminant et le vecteur non déterminant. La plupart des allergologues pensent que le rôle du vecteur se borne à fournir le poids moléculaire nécessaire.

Ces groupes déterminants ou dans le cas d'antigènes complexes les haptènes ou des parties d'haptènes sont responsables de la spécificité de l'anticorps et de ce fait de celle de la réaction allergique. Selon notre opinion c'est le vecteur qui détermine le type d'anticorps spécifiques (humoraux ou fixés) et par conséquent celui de l'allergie produite.

La théorie suivante est discutée la combinaison d'un groupe déterminant ayant comme vecteur une protéine globulaire soluble est appelée à servir de support pour former un anticorps soluble et de ce fait humoral sa combinaison avec un vecteur insoluble composé de protéine fibroïde produira des anticorps sessiles responsables des réactions du type différé.

Une autre question est également discutée d'autres vecteurs en dehors de ceux exclusivement composés de protéines peuvent ils être responsables de l'apparition d'autres types d'allergies comme l'eczéma diathésique par exemple?

ZUSAMMENFASSUNG

Ein komplettes Antigen besteht aus 2 Parteien die bestimmende Gruppe und die nicht determinierende Tragersubstanz. Die meisten Allergologen nehmen an, dass die Rolle der Tragersubstanz auf die Herbeiführung des notwendigen Molekulargewichtes beschränkt ist.

Diese bestimmenden Gruppen oder im Falle eines komplexen Antigens die Haptene oder Haptenpartien sind für die Spezifität der Antikörper verantwortlich und daher auch für die der allergischen Reaktion. Nach unserer Meinung bestimmt die Tragersubstanz den Typ des spezifischen

Antikörpers (humoralen oder fixierter Antikörper) und daher auch die Form der sich bildenden Allergie

Folgende Theorie wird diskutiert: die Verbindung einer bestimmenden Gruppe mit einer aus einem löslichen globulären Protein bestehenden Trägersubstanz führt zur Bildung eines löslichen und daher humoralen Antikörpers; ihre Verbindung mit einer aus fibroiden Protein bestehenden unlöslichen Trägersubstanz bedingt fixierte Antikörper, die einen anderen Reaktionstypus verursachen

Eine andere Frage wird ebenfalls diskutiert: können andere Trägersubstanzen, die nicht exklusiv aus Proteinen bestehen, für das Auftreten anderer Allergieformen verantwortlich sein, wie zum Beispiel des Diathese Ekzems

RESULTS

Un antígeno completo consta de dos partes: el grupo determinante y el transportador (carrier). La mayoría de los alergistas supone que el «carrier» sólo contribuye a alcanzar el peso molecular requerido. En la opinión del autor, por el contrario, el «carrier» determina el tipo de anticuerpo (humoral o sesil) y por consiguiente el tipo de reacción alérgica, en tanto que el grupo determinante o, en el caso de antígenos complejos, el haptene son los que confieren la especificidad. El autor expone la siguiente teoría: la combinación de un grupo determinante con un «carrier» soluble constituye un molde para la formación de anticuerpos solubles, es decir, humorales; la combinación del grupo determinante con un «carrier» insoluble producirá en cambio anticuerpos insolubles, sesiles, responsables de los tipos tardíos de sensibilidad. Se considera también la posibilidad de que puedan actuar como «carriers» sustancias no proteicas, y que en estos casos se obtengan otros tipos de alergia, como por ejemplo la dermatitis atópica.

SYMPOSIUM V

Auto et iso-sensibilisations

Auto and iso-immune reactions

Auto und iso-immunitive

Reaktionen

Auto e iso-sensibilizaciones

Pro-
land
is the
state
as an
into the
Probi-
times
pro-
state spe-
Hous-
changes
more his
in this are
those and
blood group
ing between
which are
species from
marker hyp-
confirmation
horror and
are formed
surprisingly
Dend-

INTRODUCTION

by

MAX SANTER M D

(Allergy Clinics University of Illinois College of Medicine Chicago Illinois)

It is intriguing to realize that a symposium on auto and iso immune reactions would have been impossible at the turn of the century and for years afterwards when immunological thought was dominated by Ehrlich's horror autotoxicus. Boyd (1) points out of course that Ehrlich never used the term *impossibilitas autotoxica* this in retrospect seems fortunate since we have come to accept the fact that man is indeed capable of forming antibodies against components of his own tissues.

Wells (2) outlined in 1929 some of the possibilities. When an animal's proteins are chemically altered they may also behave as foreign proteins and lead to auto antibody formation. For example if the serum of an animal is treated with formaldehyde nitrous acid iodine or numerous other substances which combine with the proteins this altered serum may serve as an antigen and give rise to the production of specific antibodies when injected into the body of an animal of the same species from which it was obtained. Probably some of the tissue proteins of an animal may be foreign to the other tissues of the same animal if they escape into the circulation. Thus the protein of the crystalline lens is said to serve as antigen in animals of the same species but if true this iso antibody formation is not usually marked.

Wells apparently used the term auto antigen and iso antigen interchangeably but the multitude of observations which have been reported since his book was written has forced us to define and classify reactions in this area with more rigidity. Iso antigens are according to Raffel (3) those antigens which occur in some members of a species only e.g. the blood group antigens in man or the tissue antigens which prevent skin grafting between individuals of the same species. auto antigens tissue antigens which are sufficiently altered to induce immunological mechanism in the species from which they are derived. It is true that Burnet's (4) self marker hypothesis with its recognition units awaits further experimental confirmation yet Burnet's efforts have done a great deal to reconcile the horror autotoxicus with the established experience that auto antibodies are formed and that they are responsible for a group of diseases which is surprisingly large.

Boyd (1) believes that auto-immunization might be accomplished by intro

ducing into the circulation antigens which are normally confined and that auto immunization more often than not is a man made artificial phenomenon

Wiener (5) outlines three possible pathways for the production of auto antibodies (1) exposure to heterogenetic antigens which are so similar to antigens present in man that the resulting antibody is capable of combining with either (2) the capacity of certain individuals to form antibodies to antigens which are so weak that the rest of the population fails to give an antibody response and (3) the ability of various agents e.g. bacteria viruses toxins to alter the structure of certain tissue components and render them autoantigenic. Wiener's concept is based on his studies of red cells but might apply not only to the formed elements of the blood but to other kinds of tissues yet in many instances it has been impossible to apply knowledge gained in our laboratories to the interpretation of clinical changes which are presumably caused by auto- or iso immune reactions.

Masugi (6) provided the experimental foundation for an enlarging field which by now includes every organ and organ system of man. Attempts to render homologous tissue antigenic have included autolysis attachment to adjuvants (7) combination with toxin and finally combination with chemicals.

Boyd's (1) list of auto immune diseases for instance includes acquired hemolytic anemia chronic leukopenia and physiologic icterus diseases affecting the connective tissue i.e. collagen diseases certain diseases of the kidney diseases of the eye e.g. sympathetic ophthalmia diseases affecting the nervous system e.g. multiple sclerosis (for which the experimental evidence however is less convincing than for demyelinating encephalomyelitis) and finally some rare diseases of the skin which occur in newborn infants.

It seems unlikely that each of these diseases represents the clinical expression of an identical immunologic response. Sub classification might become desirable or necessary. One would hardly expect to find a unitarian concept which would be able to explain the so called incomplete antibodies of hemolytic anemias, the L.F. factor in circulating plasma the production of encephalitis by the injection of brain tissue suspended in adjuvant and vascular lesions caused by an antibody to a drug tissue conjugate.

The clinical course of auto immune diseases might depend on the extent to which the tissue is involved in the immune mechanism. Antigen antibody reactions might cause tissue injury even if tissue acts only as carrier of antibodies and is not as tissue involved in their formation e.g. anaphylactic reactions induced by heterologous protein. It is conceivable that at least some forms of hemolytic anemia might be caused by antigen antibody reactions which happen to take place on the surface of erythrocytes. Damage caused by antigen antibody reactions to such carrier tissue is usually reversible. Antigen antibody reactions on the other hand in which tissue components (e.g. through the action of haptens) have become part of the antigen tend to be irreversible and at times progressive. It

it reflects the intensity of allergy. It is an area

in which it takes most of our energy to accumulate evidence and sometimes the evidence does not seem to corroborate what we have known or assumed. Progress has been spectacular still most of us are bound to feel some of the frustrations which are reflected in a recent editorial in *Lancet* (8) which reports that it has been impossible to correlate the clinical status of the patient (who suffers from auto immune disease) with his titer of auto immune complement fixing antibodies. With the possible exception of auto hemolytic anemia none of the natural or experimental diseases attributable to auto immune reactions show any correlation between the amount of circulating antibody and the severity of the disease. Possibly the circulating antibody is to be regarded as an epiphenomenon the lesions themselves resulting from cell fixed antibody such as is responsible for tuberculin sensitivity or homograft immunity. With a remarkable show of equanimity *Lancet* prefaces this statement with one sentence which is reassuring and might serve us well during our symposium. This is by no means surprising.

REFERENCES

1. BOYD (W. C.) *Fundamentals of Immunology*. Third Ed. Interscience Publishers Inc. New York 1956.
2. WELLS (H. G.) *The Chemical Aspects of Immunity*. The Chemical Catalog Co. Inc. New York 1929.
3. RAFFEL (S.) *Immunity Hypersensitivity Serology*. Appleton Century & Crofts Inc. New York 1953.
4. BLANCK (F. M.) FENNER (F.) *The Production of Antibody*. Melbourne 1949.
5. WIEVER (A. S.) *The Solution of Certain Fundamental Problems by Studies on Rh Sensitization*. *Annals of Allergy* 10: 535 1952.
6. MASLOJ (M.) *Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antin enterum. Ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis*. *Beitr. Pathol. Anat. u. Allg. Pathol.* 92: 429 1934.
7. FREUND (J.) in *The Nature and Significance of Antibody Reactions*. A. M. Pappenheimer, Ed. Columbia University Press. New York 1953.
8. *Auto Antibodies* (Editorial). *Lancet* 1: 466 1958.

LES THROMBO ANTICORPS

par

J DAUSSET

(Centre National de Transfusion Sanguine Paris)

Depuis bientôt dix ans une littérature abondante est apparue concernant les thrombo anticorps. Successivement les auto anticorps responsables de certains purpura thrombopéniques et les iso anticorps permettant de définir des groupes et des types plaquettaires ont été postulés.

Et pourtant les sérologistes en sont encore bien souvent à se demander la signification des réactions qu'ils observent au laboratoire et les cliniciens à en attendre des indications diagnostiques et thérapeutiques.

Cependant l'immunologie des plaquettes a fait au cours de ces dernières années d'importants progrès : des techniques plus sûres sont maintenant

TABEAU I

Technique de detection des anticorps anti plaquettaires

| | |
|----------|--|
| In vitro | Lyse |
| | Opsonisation |
| | Agglutination à froid |
| | — à chaud |
| | Précipitation |
| | Test de Coombs — direct |
| | — indirect |
| | consommation antiglobuline |
| | agglutination mixte |
| | Fixation du complément |
| In vivo | Inhibition des fonctions plaquettaires de la rétraction du caillot |
| | — de la thromboplastine formation |
| | Action chez l'homme |
| | — chez l'animal |

connues. On trouvera dans le tableau I la liste des techniques de detection des anticorps antiplaquettaires dont nous disposons à l'heure actuelle.

Grâce à ces différentes techniques il peut être décelé des subs

antiplaquettaires que nous classerons d'après les techniques de détection en

- thrombo agglutinines décelées par agglutination aux différentes températures (thrombo agglutinines froides, tièdes et chaudes)
- thrombo anticorps incomplets qui ne provoquent pas d'agglutination et sont décelés par la consommation de l'antiglobuline
- thrombo anticorps « allergiques » qui réagissent seulement en présence du médicament

LES THROMBO AGGLUTININES

Rien ne paraît plus paradoxal que de rechercher des substances capables d'agglutiner les plaquettes alors qu'une des fonctions fondamentales des plaquettes est précisément de s'accoler entre elles.

L'étude des causes d'erreurs de la thrombo agglutination est donc essentielle. Nous distinguons la thrombo agrégation de la thrombo-agglutination (tableau II).

La thrombo agrégation est le premier stade de la métamorphose visqueuse. Elle est due vraisemblablement comme l'ont montré Bounameaux (1)

TABLÉAU II

| THROMBO AGRÉGATION Non immunologique | THROMBO AGGLUTINATION immunologique |
|---|---|
| 1 ^{er} stade de la métamorphose visqueuse due à des traces de thrombine + facteur dialysable Inhibée par SO_4Ba | Réaction antigène anticorps due aux iso-anticorps immuns ou aux auto anticorps? Non inhibée par SO_4Ba |

et Luscher (2) à des traces de thrombine et à un facteur dialysable. Elle est inhibée par absorption sur le sulfate de baryum. C'est donc un phénomène non immunologique.

Au contraire la thrombo agglutination est un phénomène immunologique provoqué par une réaction antigène anticorps. Elle n'est pas inhibée par absorption sur le sulfate de baryum. Elle est due à l'action d'iso et auto anticorps.

Pour éviter la cause d'erreur majeure que constitue la thrombo agrégation, il est nécessaire

- de ne séparer le sérum du caillot qu'après un délai assez long (18 h à 4° C)
- d'inactiver les sérums par chauffage de 30 minutes à 56° C
- de décalcifier les sérums par passage sur résine échangeuse de cations
- d'absorber certains facteurs de la coagulation par passage sur sulfate de baryum

Envisageons successivement les différentes variétés de thrombo agglutinines que l'on peut trouver dans le sérum humain

1° Les anticorps naturels du système ABO sont des iso thrombo agglutinines naturelles et sont capables d'agglutiner spécifiquement les plaquettes provenant d'individu possédant les antigènes A ou B comme ceci a pu être démontré par Gurevitch (3) et par nous mêmes (4). Il restait à savoir si cette agglutination était due à la présence effective des antigènes A et B sur les plaquettes ou si ceux-ci étaient seulement des antigènes solubles plasmatiques absorbés à la surface des plaquettes. Après huit lavages l'agglutination spécifique est encore présente (tableau III).

TABLEAU III

Présence des antigènes A et B sur les plaquettes lavées

| | ANTI A | | | ANTI B | | | ANTI A + B | | |
|-----------|--------|------|------|--------|------|------|------------|------|------|
| | PL A | PL B | PL O | PL A | PL B | PL O | PL A | PL B | PL O |
| 1 lavage | ++ | — | — | — | ++ | — | ++ | ++ | — |
| 3 lavages | ++ | — | — | — | ++ | — | ++ | ++ | — |
| 5 lavages | ++ | — | — | — | ++ | — | ++ | ++ | — |
| 8 lavages | ++ | — | — | — | ++ | — | ++ | ++ | — |

2° Beaucoup plus mystérieuses sont les thrombo agglutinines froides aspécifiques que l'on décelé facilement grâce à la méthode d'agitation à froid que nous avons décrite avec Malinaud (5).

Ces substances ont été rencontrées dans des affections très diverses (tableau IV). Elles ne semblent pas jouer un rôle essentiel dans les purpura quoiqu'elles ont été notées dans 31 % des cas de purpura thrombopéniques aigus et moins fréquemment dans les purpura thrombopéniques chroniques.

Elles sont surtout fréquentes et particulièrement puissantes dans les cirrhoses hépatiques. Elles apparaissent également fréquentes (41 % des cas) dans le lupus érythémateux disséminé.

Nous voudrions attirer l'attention sur un rapport possible entre un anticoagulant et la thrombo agglutinine froide (tableau V). En effet dans six cas où existait un anticoagulant du type anti thromboplastine une forte thrombo agglutinine froide était décelée. Par contre dans un seul cas où l'anticoagulant était du type anti thrombine il n'y avait pas de thrombo agglutinine. Il est possible que cette agglutination soit due à l'action de l'anticoagulant sur les facteurs anti hémophiliques A ou II qui se trouvent à la surface des plaquettes dans l'atmosphère plaquettaire de Roskam.

Nous ignorons si les substances anti plaquettaires décelées à froid sont véritablement des anticorps quoiqu'elles soient spécifiquement absorbées sur plaquettes et qu'elles se trouvent dans les gammes globulines. Il est possible qu'elles représentent un équivalent des agglutinines froides dans la série érythrocytaire.

3° Beaucoup plus intéressantes semblent être les thrombo agglutinines chaudes.

Nous employons pour les déceler la technique suivante (6) : le sérum inactivé décalcifié est absorbé sur sulfate de barium et mis au contact

TABLEAU IV

Thrombo-agglutinines froides décelées chez 3731 malades examinés

| | NOMBRE de cas examinés | NOMBRE d'cas positifs | de positifs |
|--|------------------------------|-----------------------------|----------------|
| Cirrhoses du foie ou splénomégales le plus souvent avec thrombopénie modérée | 131 | 46 | 35.1 |
| Purpura thrombopéniques idiopathiques chroniques | 66 | 9 | 13.6 |
| aigus | 18 | 5 | 27.8 |
| à évolution inconnue | 95 | 22 | 23.2 |
| Purpura thrombopéniques symptomatiques d'une hémopathie maligne d'un lupus érythémateux | 677 | 19 | 2.8 |
| | 12 | 5 | 41.6 |
| Pancystopénies ou leucopénies diverses | 327 | 17 | 5.2 |
| Syndromes hémorragiques non thrombopéniques ou de nature inconnue avec anticoagulant circulant | 12 | 9 | 75.0 |
| | 4 | 4 | 100 |
| Anémies hémolytiques acquises | 186 | 9 | 4.8 |
| congénitales | 95 | 6 | 6.3 |
| Malades ayant reçu du sérum antitétanique | 64 | 10 | 15.6 |
| Maladies diverses ou inconnues | 1934 | 19 | 0.98 |
| <i>Total</i> | <i>3731</i> | <i>180</i> | |

TABLEAU V

Rapport des thrombo-agglutinines froides et des anticoagulants circulants

| ANTI THROMBOPLASTINES CIRCULANTES | | Thrombo aggl. une fro de |
|-----------------------------------|----|--------------------------|
| Cas 1 | ++ | 1/4 |
| Cas 2 | ++ | 1/4 |
| Cas 3 | ++ | 1/4 |
| Cas 4 | ++ | 1/8 |
| ANTI THROMBINE | | |
| Cas 5 | | — |

pendant 30 minutes à 37° avec la suspension des plaquettes lavées. La suspension plaquettaire doit être préalablement chauffée de 15 à 18 secondes à 56 °C. On agite le mélange sur un agitateur de Kline ce qui favorise considérablement la réaction.

Les thrombo agglutinines chaudes présentent les caractères des anticorps immuns

Elles sont thermostables (30 à 56°) détruites par chauffage 30 à 70° conservées par congélation elles ne sont pas absorbées par le sulfate de baryum ni par le phosphate tricalcique Ce sont des gamma globulines

Elles agissent surtout à 37° dans une gamme de pH allant de 6,9 à 7,6 Elles sont absorbables spécifiquement sur plaquettes et sont indépendantes des anticorps anti érythrocytes que l'on peut rencontrer dans un même sérum Elles ne sont souvent actives que sur certaines variétés de plaquettes

Nous sommes ici en présence d'iso anticorps immuns antiplaquettaires En effet tous les malades chez lesquels ces substances ont été décelées avaient reçu de multiples transfusions Il apparaît que sur 170 polytransfusés (mot pris dans un sens large à partir de 1 transfusion) 31 développent des leuco anticorps 13 des thrombo anticorps et 9 des erythro anticorps (tableau VI) Mais il se trouve que ce sont le plus souvent les mêmes malades

TABLEAU VI

Les thrombo agglutinines chaudes (TAC) et leurs rapports avec les leuco-agglutinines (LA) et les erythro-agglutinines (EA)

| NOMBRE DE TRANSFUSIONS | NOMBRE DE MALADES | NOMBRE DE TAC | NOMBRE DE LA | NOMBRE DE EA |
|--|-------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| 1 à 10 11 à 20 | 08 23 | 2 (0) 1 (0) | 7 (5) 3 (2) | 5 (2) 1 (1) |
| III 100 de 1 à 20 transfusions | | 23 | 82 | 49 |
| 21 à 30 31 à 40 41 à 100 | 5 11 16 | 2 (0) 0 6 (1) | 4 (2) 4 (3) 8 (3) | 0 1 (0) 1 (1) |
| III 100 de 21 à 100 transfusions | | 25 | 50 | 62 |
| 100 transfusions | 4 | 1 (0) | 1 (2) | 0 |
| Nombreuses transfusions (nombre exact inconnu) | 13 | 1 (0) | 2 (1) | 1 (1) |
| Total général | 170 | 31 (1) | 31 (18) | 9 (5) |

Le chiffre entre parenthèses représente le nombre de chacun d'eux révisé d'agglutination qui n'a été utilisé que dans le cas où il a été démontré que ces variétés d'agglutination

qui développent à la fois les leuco et les thrombo anticorps. Seulement 23 % des malades ayant reçu de 1 à 20 transfusions présentent des thrombo anticorps alors que ces anticorps sont rencontrés chez 25 % des malades ayant reçu de 21 à 100 transfusions. Malgré ce chiffre élevé les thrombo anticorps sont deux fois moins fréquents que les leuco anticorps.

Les thrombo anticorps immuns permettront à l'avenir de définir les antigènes plaquettaires et sans doute les groupes plaquettaires. Mais la systématisation par groupe n'a pas encore été possible.

L'importance de ces iso anticorps immuns anti plaquettaires en pratique transfusionnelle est peut être grande. Il est probable que la durée de survie des plaquettes compatibles *in vitro* est plus prolongée que celle des plaquettes incompatibles. Ceci semble être démontré par le fait que dans certains cas la durée de survie diminue au fur et à mesure que les transfusions sont répétées. Il est probable également que certains chocs transfusionnels sont dus à ces anticorps. En effet chez une malade qui possédait dans son sérum une iso thrombo agglutinine immune active jusqu'au titre de 1/512, sur toutes les variétés de plaquettes testées et chez laquelle chaque transfusion était suivie d'un choc très violent nous avons successivement injecté le plasma dépourvu de plaquettes puis le plasma riche en plaquettes. Un choc violent est apparu immédiatement après la deuxième injection.

4° Dans deux sérums de malades atteints de syndrome hémorragique dont l'un sans thrombopénie nous avons observé une thrombo agglutinine décelable par la même technique que les thrombo agglutinines chaudes mais dont l'optimum thermique se situait à température de laboratoire. On pourrait désigner cette variété par le terme de thrombo agglutinine tiède. Aucun de ces deux malades n'avait reçu de transfusions. Les substances anti plaquettaires ont disparu en même temps que les troubles. La signification de ces substances sériques est ignorée.

5° Enfin nous arrivons à la cinquième variété d'anticorps anti plaquettaires : les anticorps incomplets.

Les « anticorps incomplets » peuvent être déjà fixés sur les propres plaquettes du malade et sont alors décelés par le test de Coombs plaquettaire direct ou bien encore libres dans le sérum et alors détectés par le test de Coombs plaquettaire indirect ou ses équivalents en particulier la consommation de l'antiglobuline.

a) Les thrombo anticorps incomplets spécifiques

Nous désignons sous ce nom les anticorps immuns qui permettent de

probable qu'il en est de même pour les autres antigènes du système Rh et pour d'autres antigènes d'autres systèmes (tableau VII).

Les plaquettes des enfants atteints de maladie hémolytique du nouveau née due à l'anti D peuvent être recouvertes d'anticorps [Dausset (8)] (tableau VIII) mais ce revêtement ne provoque qu'une thrombopénie modérée et ne s'accompagne que rarement d'un syndrome hémorragique.

b) Les thrombo anticorps incomplets aspécifiques. Ils sont observés dans les purpura thrombopéniques idiopathiques.

1° Le test de Coombs direct plaquettaire a été décrit par Stefanni (9)

TABLEAU VII

Présence de l'antigène D (Rh) sur les leucocytes et les plaquettes humaines

| | SANG RH POSITIF Consommation | | SANG RH NÉGATIF Consommation | |
|--|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| | de l'ant D | de l'antiglobuline | de l'ant D | de l'antiglobuline |
| Sur leucocytes de leucémie myéloïde chronique | 2 | 3 | ■ | ■ |
| Sur plaquettes normales | 2 1/2 | 3 | ■ | ○ |
| Sur mélange de plaquettes et de leucocytes normaux | 2 | 3 1/2 | ○ | ○ |

Moyenne du nombre de dilutions géométriques dont le titre de l'anticorps a été adsorbé après contact avec les plaquettes ou les leucocytes

TABLEAU VIII

Consommation de l'antiglobuline sur les plaquettes d'un enfant nouveau né atteint de maladie hémolytique du nouveau né due à l'anti D

| | nombre total d'éléments non null | 4 | 1/8 | 1/6 | 1/3 | 6h | 1/120 | 1/360 | 5 | 24 |
|-----------|----------------------------------|------|------|------|-----|----|-------|-------|---|----|
| Plaquette | | | | | | | | | | |
| Mélange | 80 | ++++ | ++++ | ++++ | ++ | — | — | — | — | — |
| Citraté | 900 | ++++ | ++++ | ++++ | ++ | + | + | (+) | — | — |
| Sanguin | | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + | — |

Les plaquettes écouvillées sont assés pour des échanges transfusionnels

et par Fluckiger (10) et a été retrouvée aussi bien au cours des purpura thrombopéniques chroniques qu'aigus en voie de guérison. Il a également été observé au cours des anémies hémolytiques immunologiques (11). La neutralisation de l'antiglobuline par les gamma globulines montre que

la substance anormale fixée aux plaquettes est bien une gamma globuline (tableau IX)

Dans d'autres cas le test de Coombs direct peut être avantageusement

TABLEAU IX

Test de Coombs plaquettaire direct
Neutralisation de l'antiglobuline par les gamma globulines

| | ANTIGLOBULINE + DIFFÉRENTES DILUTIONS DE GAMMA-GLOBULINES | | | | | |
|---|---|------|------|-------|--------|--------|
| | 1/4 | 1/16 | 1/64 | 1/256 | 1/1000 | 1/4000 |
| Plaquettes normales | — | — | — | — | — | — |
| Plaquettes malades | — | — | — | ± | ++ | ++ |
| Hématies Rh ⁺ sensibilisées par anti-D incomplet | — | — | + | ++ | ++ | ++ |

remplacé par le test direct de consommation de l'antiglobuline. Entre nos mains ce test s'est montré positif dans plusieurs cas de pancytopenie idiopathique (12).

2° Le test de Coombs plaquettaire indirect a été pratiqué par certains auteurs. Mais ce n'est en fait que son équivalent — la consommation de l'antiglobuline décrite indépendamment par Steffen (14) et par Moulinier (13) — qui est utilisable à l'heure actuelle.

Grâce à cette technique il est possible de détecter des substances antiplaquettaires :

— dans le sérum de malades polytransfusés les résultats sont alors le plus souvent parallèles à ceux obtenus avec la thrombo agglutination à 37 °C.

— dans le sérum de malades atteints de lupus érythémateux la réaction étant ici parallèle à celle obtenue avec des leucocytes. Mais aussi — et c'est ici le fait important — dans les sérums de certains purpura thrombopéniques idiopathiques n'ayant jamais reçu aucune transfusion.

Nous nous sommes attachés à étudier les caractères de ces thrombo-anticorps incomplets décelés chez des malades atteints de purpura thrombopénique et jamais transfusés. Leur spécificité anti plaquettaire a été prouvée. Ils sont inactifs sur les leucocytes — ils sont totalement absorbés sur plaquettes, alors qu'ils ne le sont pas sur leucocytes. Après absorption sur les plaquettes ils peuvent être élués. La réaction est peu influencée par le pH — entre le pH 5 et le pH 8. Enfin cette substance se trouve dans les gamma globulines (tableau X).

TABLEAU V

Comparaison des différents « anticorps anti plaquettaires »

| | THROMBO AGGLUTININES froides | THROMBO AGGLUTININES chaudes | THROMBO ANTICORPS incomplets (par consommation antiglobuline) |
|---|---|---|--|
| Thermostabilité | + | + | + |
| Détruit par | 10 à 62 | 5 à 70 | |
| Conservé à | | | |
| - 20 | + | + | + |
| Non absorbable par SO Ba ou (PO) ⁴ Ca ² | + | + | + |
| Gamma globu- lins | + | + | + |
| Optimum pH | 4 | 3,7 | 3,7 ⁰ |
| ionisation | 7,1 à 9,2 | 6 à 9 | 6 à 8 |
| Spécificité | jusqu'à 12 gr o/oo NaCl Pan agglutinine | jusqu'à 12 gr o/oo NaCl Pan ou iso agglutinine | Pan ou iso anticorps |
| Nature | Inconnue | Iso anticorps Auto immuns | Iso anticorps Auto immuns |

Aussi sommes nous désormais en possession d'une technique laborieuse et délicate mais relativement sensible de détection des anticorps incomplets anti plaquettaires

Voici quelques exemples de purpura thrombopéniques non transfusés dans lesquels ces anticorps ont été trouvés

Le premier exemple est celui d'une femme de 52 ans atteinte depuis de nombreuses années de purpura chronique et qui possède des thrombo agglutinines froides et des thrombo anticorps incomplets. Le test de Coombs direct et le test de consommation de l'antiglobuline sont positifs malgré la splénectomie

Un autre exemple de purpura thrombopénique chronique où seul le test de consommation de l'antiglobuline est positif. Enfin un purpura thrombopénique aigu dans lequel le test de consommation de l'antiglobuline est négatif avec la guérison

6° La dernière variété de thrombo anticorps les thrombo anticorps allergiques n'agissent qu'en présence du médicament

La liste des médicaments connus à l'heure actuelle capables de provoquer de telles sensibilisations s'établit ainsi la quinine la quinidine le sédormid la sulfa mézathine certains dérivés de l'antipyrine l'antazoline et peut être les sels d'or

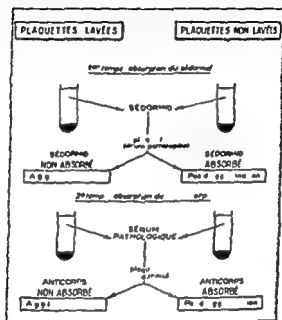
Les anticorps allergiques peuvent être décelés aussi bien par la réaction de thrombo agglutination que par la consommation de l'antiglobuline

Nous avons étudié plus spécialement le mécanisme des réactions allergiques au sédormid. Nos expériences qui font l'objet d'une communication

sépare témoignent de l'importance de l'atmosphère qui entoure les plaquettes

Nous avons utilisé des plaquettes lavées huit fois et des plaquettes non lavées. C'est seulement avec les plaquettes non lavées que le sédormid est

FIXATION DU SÉDORMID SUR L'ATMOSPHÈRE PLAQUETTAIRE



TABEAU XI — Fixation du sédormid sur l'atmosphère plaquettaire

absorbé sur les plaquettes comme le montre l'absence d'agglutination qui nécessite la présence de sédormid. De même, il est seulement sur des plaquettes non lavées et sensibilisées que l'anticorps peut être absorbé. Aussi, il semble que le complexe antigénique soit formé par le sédormid avec une protéine de l'atmosphère plaquettaire et non pas avec une protéine de la plaquette elle-même. Ce complexe se forme en l'absence de l'anticorps (tableau XI).

En conclusion

Les anticorps anti-plaquettaires décelables dans les sérums humains sont dirigés soit contre des antigènes de groupe, soit contre des antigènes présents sur toutes les variétés de plaquettes ou encore contre des « allergènes » constitués par les protéines plaquettaires liées à un produit le plus souvent médicamenteux.

On peut distinguer aussi des anticorps spécifiques inactifs sur les propres plaquettes des donneurs, et des anticorps aspécifiques actifs sur toutes les variétés de plaquettes y compris les propres plaquettes des donneurs.

1° Des anticorps spécifiques naturels qui réagissent avec les antigènes A et B du système ABO

2° Des anticorps spécifiques immuns qui réagissent avec des antigènes des autres groupes en particulier l'antigène D

3° Des anticorps spécifiques immuns réagissant avec des antigènes de groupe indépendants de ceux des érythrocytes. Ce sont les thrombo agglutinines chaudes qui apparaissent à la suite de multiples transfusions. Ces anticorps jouent certainement un rôle dans la survie des plaquettes transfusées et aussi dans l'apparition des chocs transfusionnels

4° Des anticorps aspécifiques froids (thrombo agglutinines froides) rencontrés très fréquemment dans les cirrhoses hépatiques et plus rarement et avec une intensité moindre dans certains purpura thrombopéniques idiopathiques

5° Des anticorps aspécifiques tièdes (thrombo agglutinines tièdes actives seulement à température de laboratoire) rencontrées dans deux cas de syndrome hémorragique dont l'un seulement thrombopénique

6° Des anticorps aspécifiques chauds (anticorps incomplets) que l'on peut déceler par la consommation directe ou indirecte de l'antiglobuline dans certains cas de purpura thrombopéniques aigus ou chroniques jamais transfusés mais aussi dans le lupus érythémateux disséminé

Ainsi l'immunologie des plaquettes a-t-elle au cours de ces derniers mois fait des progrès sensibles qui permettent des nuances sérologiques jusqu'ici impossibles et qui laissent espérer que dans un avenir proche nous pourrions faire la distinction biologique entre les purpura thrombopéniques immunologiques et non immunologiques

RÉSUMÉ

Les anticorps anti plaquettaires décelables dans les sérums humains sont dirigés contre des antigènes de groupe soit contre des antigènes présents sur toutes les variétés de plaquettes ou encore contre des « allergènes » constitués par les protéines plaquettaires liées à un produit le plus souvent médicamenteux

On peut ainsi distinguer des anticorps spécifiques inactifs sur les propres plaquettes des donneurs et des anticorps spécifiques actifs sur toutes les variétés de plaquettes y compris les propres plaquettes des donneurs

1° Des anticorps spécifiques naturels qui réagissent avec les antigènes A et B du système ABO

2° Des anticorps spécifiques immuns qui réagissent avec les antigènes des autres groupes en particulier l'antigène D

3° Des anticorps spécifiques immuns réagissant avec des antigènes de groupe indépendants de ceux des érythrocytes. Ce sont les thrombo agglutinines chaudes qui apparaissent à la suite de multiples transfusions. Ces anticorps jouent certainement un rôle dans la survie des plaquettes transfusées et aussi dans l'apparition des chocs transfusionnels

4° Des anticorps aspecifics froids (thrombo-agglutinines froides) rencontrés très fréquemment dans les cirrhoses hépatiques et plus rarement et avec une intensité moindre dans certains purpura thrombopéniques idiopathiques

5° Des anticorps aspecifics tièdes (thrombo agglutinines tièdes actives seulement à température de laboratoire) rencontrées dans deux cas de syndrome hémorragique dont l'un seulement thrombopénique

6° Des anticorps aspecifics chauds (anticorps incomplets) que l'on peut détecter par le test de Coombs direct par la consommation directe ou indirecte de l'antiglobuline dans certains cas de purpura thrombopénique aigu ou chronique jamais transfusés mais aussi dans le lupus érythémateux disséminé

SUMMARY

Platelets antibodies detectable in human sera are either produced by the blood group antigens or by antigens present in all varieties of platelets or by antigens formed by the platelet proteins most frequently combined with a drug

It is therefore possible to discriminate specific antibodies inactive on the host's platelets and specific antibodies active on all varieties of platelets including those of the host

1° Specific natural antibodies which react with the antigens A and B of the A B O system

2° Specific immune antibodies which react with antigens of the other blood groups and specially antigen D

3° Specific immune antibodies which react with antigens belonging to groups independant of the erythrocyte groups

They are hot thrombocyte agglutinines which appear after numerous transfusions. These antibodies have an important role in the survival of the platelets transfused but also in the appearance of transfusion shock

4° Non specific : cold antibodies (cold agglutinines) are very often observed in liver cirrhosis and seldom in certain forms of idiopathic thrombopenic purpura

5° Non specific : tepid antibodies (thrombocyte agglutinines active in ambient temperature) have been noticed in two cases of hemorrhagic syndroms of which one only was accompanied by thrombopenia

6° Non specific : hot antibodies (incomplete antibodies) which can be detected by the direct Coombs test by the direct or indirect consumption of the antiglobulin observed in some cases of acute thrombopenic purpura which have never been transfused but also in disseminated lupus erythematosus

ZUSAMMENFASSUNG

Die in den menschlichen Seren auffindbaren anti thrombozytären Antikörper sind gegen Gruppenantigene gerichtet entweder gegen alle Thrombozytenvarietäten vorkommenden Antigene oder gegen aus Throm

bozytenproteinen die sehr oft mit einem medikamentösen Produkt verbunden sind gebildeten, Allergene

Man kann also unterscheiden zwischen spezifischen Antikörpern inaktiv gegenüber den eigenen Thrombozyten des Spenders und unspezifischen Antikörpern die auf alle Thrombozytenvarietäten inbegriffen die eigenen Thrombozyten des Spenders einwirken

1° *Spezifische natürliche Antikörper* die mit den Antigenen A und B des ABO Systems reagieren

2° *Spezifische Immun Antikörper* die mit den Antigenen anderer Gruppen reagieren, insbesondere mit dem Antigen D

3° *Spezifische Immun Antikörper* die mit Gruppenantigenen reagieren die unabhängig von den Erythrozyten sind Das sind die Warme Thromboagglutinine die infolge zahlreicher Transfusionen auftreten Diese Antikörper spielen sicherlich eine Rolle für die Überlebensdauer der durch die Transfusion übertratenen Thrombozyten und auch beim Auftreten von Transfusionschocks

4° *Unspezifische Kalte Antikörper* (kalte Thromboagglutinine) die man sehr häufig bei Leberzirrhosen und seltener und in geringerer Intensität auch bei gewissen idiopathischen thrombopenischen Purpurafällen vorfindet

5° *Unspezifische lauwarme Antikörper* (lauwarme Thromboagglutinine die nur bei Zimmertemperatur wirksam sind) die man in zwei Fällen mit hamorrhagischem Syndrom vorgefunden hat von denen der eine rein thrombopenisch war

6° *Unspezifische Warme Antikörper* (inkomplette Antikörper) die man mit dem direkten Coombstest auffinden kann, durch den direkten oder indirekten Antiglobulinverbrauch bei gewissen Fällen einer akuten oder chronischen Purpura die nicht transfusionsbedingt ist aber auch beim Lupus erythematodes disseminatus

RESUMEN

Los anticuerpos anti plaquetarios que se encuentran en los sueros humanos están dirigidos contra antígenos de grupo contra los que poseen las diversas variedades de plaquetas o contra alérgenos constituidos por proteínas plaquetarias generalmente unidas a un producto medicamentoso Se pueden distinguir entonces anticuerpos específicos inactivos sobre las plaquetas de los dadores y anticuerpos inespecíficos activos sobre toda clase de plaquetas incluso las del propio dador

1° *Anticuerpos específicos naturales* que reaccionan con los antígenos A y B de los grupos sanguíneos

2° *Anticuerpos específicos inmunes* que reaccionan contra los antígenos de otros grupos en particular el antígeno D

3° *Anticuerpos específicos inmunes* frente a antígenos de grupo independientes de los antígenos de los glóbulos rojos Son las tromboagglutininas que aparecen como consecuencia de transfusiones y que con toda seguridad

développent un rôle en la apparition de chocs transfusionnels et en la survie des plaquettes transfundies

4° *Anticorps spécifiques froids* (thrombo-erythroagglutinines) rencontrés avec fréquence dans les cirroses hépatiques et plus rarement dans certaines purpuras thrombopéniques idiopathiques

5° *Anticorps spécifiques tièdes* (actifs seulement à température de laboratoire) rencontrés dans deux cas de syndrome hémorragique de lesquels un seul était thrombopénique

6° *anticorps spécifiques chauds* (incomplètes) qui peuvent être démontrés avec le test de Coombs direct dans certains cas de purpura thrombopénique aiguë ou chronique non transfundies et aussi dans le lupus érythémateux disséminé

BIBLIOGRAPHIE

1. BOUVAUME (J) *Recherches sur le mécanisme de la rétraction du caillot et de la métamorphose visqueuse des plaquettes* Experientia 12 355 358 1956
 2. LUSCHER (L. F.) *Viscous Metamorphosis of Blood Platelets and Clot Retraction* Vox Sanguinis 1 133 145 1956
 3. CRUPITCHEV (J.) et NELSEN (D.) *ABO groups in blood platelets* Nature 173 336 1954
 4. DAUSSET (J.) et MALINVAUD (G.) *Normal and pathological platelet agglutination investigated by means of the shaking method. Confirmation of the presence of A and B antigens in platelets* Vox Sanguinis 4 304 313 1954
 5. DAUSSET (J.) et MALINVAUD (G.) *Influence de l'agitation sur l'agglutination thrombocytaire. Son utilité pour la recherche des thrombo-agglutinines et dans la pratique du test de Coombs plaquettaire* Le Sang 35 847 851 1954
 6. DAUSSET (J.) et COLIN (M.) *Technique de recherche des thrombo-agglutinines immunologiques. Influence du chauffage préalable de la suspension plaquettaire* Rev. fr. Et. clin. et biol. 3 60 61 1958
 7. MOULINIER (J.) et SERVANT (N.) *Communication personnelle*
 8. DAUSSET (J.) *Démonstration de l'antigène Rh (D) sur les leucocytes et les plaquettes humaines* Acad. Sci. avril 1958
 9. ST.
 10. FLUECKIGER (P.) HAESSIG (H.) et KOLLER (F.) *Ueber den Thrombozyten Coombs Test* Schweiz. Med. Wochenschr. 83 1035 1036 1953
 11. NELAEN (D.) et GUREVITCH (J.) *Positive Coombs Test on Blood Platelets* Vox Sanguinis 1 106 109 1956
 12. DAUSSET (J.) et BRECQ (H.) *Test direct de consommation de l'antiglobuline sur les leucocytes et les plaquettes de certains malades atteints de pancytopenies idiopathiques* Vox Sanguinis sous presse
 13. MOULINIER (J.) *Le test de consommation d'antiglobuline appliqué à la recherche des anticorps anti-thrombocytes* Le Sang 26 811 821 1955
 14. STEFFEN (C.) *Untersuchungen ueber die Verwendung der Antithromboglobulin Ablenkungs Methodes um Nachweis von Thrombozyten Antikörpern* Wiener Zschr. Inn. Med. 36 246 255 1955
- (Travail du Centre National de Transfusion Sanguine Directeur J. P. SOULIER)

IMMUNOLOGY OF THE LEUCOCYTES*

by

W J HARRINGTON M D

(Washington University Department of Internal Medicine
St Louis Missouri)

Although less is known about the immunology of leucocytes than of the other blood cells it is now clear that white blood cells are effective antigens and that some clinical disorders are ascribable to this property. Further more present evidence suggests that the following general principles adduced from studies on erythrocytes and platelets are applicable to leucocytes

1 There are several varieties of antibodies for formed elements of the blood. They may be naturally occurring or immune. They may be isoantibodies or autoantibodies. The latter are prone to develop with especial frequency in certain clinical disorders or as a consequence of exposure to a number of exogenous agents.

2 All formed elements contain some antigens in common. But the clinically important antigens in each of the three cell lines are for the most part distinct and detectable only in the cell line affected with a given disorder.

3 The in vivo consequences of exposure of cells to antibody depend on several factors: the cell line involved, the abruptness and degree of the insult and the ability of the host to call forth reserves and augment production to keep pace with increased destruction. In general the hematologic reactions are peripheral cytopenia and hyperplasia of precursors in the marrow with a notable increase in younger forms; however exceptions to these morphologic findings are known to occur.

4 Neonatal cytopenia may be due to transplacental transfer of maternal auto or isoantibodies.

5 Although the spleen is a site of antibody production and cell destruction and splenectomy often ameliorates antibody mediated cytopenia this organ is implicated chiefly as an unwitting bystander in the expression of a more generalized pathologic process. In contrast hydrocortisone

* Supported in part by a grant from the USPHS (HF 4889 C 2) and in part from gifts in memory of Mark Edson Russell, Helce Daniel Saxton and Philip Hunkle.

and its derivatives seem to exert their beneficial effects through suppression of antibody formation and stimulation of a further increment in rate of cell production. Virtually nothing is known about the chemical basis for these actions.

In the following discussion each topic will be considered in relationship to the leucocyte and separate reference will be made to febrile transfusion reactions due to white cell antibodies.

IMMUNOLOGIC TECHNIQUES

Special problems are presented by the leucocyte when it is subjected to serologic study. It is impossible to obtain a preparation free of erythrocytes. In addition the white cell population consists of three morphologically distinct and presumably to some extent antigenetically heterogeneous families each containing members of varying age. Also there is reason to believe that in certain disorders antibodies for leucocytes may be directed not against the cell membrane but rather against various intracellular components e.g. the nucleus and cytoplasmic constituents thereby creating a variety of technical problems for their detection. Finally white cells tend to adhere to each other due in part probably to the presence of fibrinogen on their surface and under special circumstances to the phenomenon of leukergy. The latter is a particularly deceptive cause for spurious results.

The procedures which have been devised are numerous attesting to the fact that none is satisfactory for all needs. Most widely employed has been *leucocyte agglutination* by test sera (1, 6). Its chief advantage is its simplicity; it also permits morphologic differentiation of the cellular participants in the reaction. The procedure has been applied to the study of hematologic disorders by a number of investigators among them one of my associates Thomas Brittingham. Much of the data to be presented will be from his observations.

The *antiglobulin consumption* test has been utilized in a number of laboratories principally as a means of detecting incomplete antibodies (7). It is an elaborate procedure time consuming and subject to gross errors in interpretation especially since the variables influencing the content of normal plasma proteins in the leucocyte preparation are not known. Even the role of pinocytosis is obscure and challenges the basic premises of the test.

Leucocyte lysis has been used as an index of antibody activity (8). It has the limitation that not all antibodies are lytic under the usual conditions of study.

Precipitin reactions (9), *agar gel diffusion* (10) and *immuno electrophoresis* (11) techniques have been employed with some success. Much of the present data are preliminary and have at times yielded positive results in states not otherwise suspected nor logically assumed to have an immunologic component.

Complement fixation (12) is a standard immunologic procedure but one which has found little application in the detection of antibodies for blood cells.

Many other procedures have been devised to detect leucocyte antibodies. These include decrease in motility and phagocytosis, release of intracellular enzymes, vacuolization of cytoplasm and impairment of incorporation of labelled precursors into RNA and DNA (13). All are highly non-specific phenomena which must be subjected to careful interpretation. Similar limitations apply to *in vivo* assays in experimental animals or human volunteers conducted by either intravenous injection of test plasma or skin testing. The body responses to anti leucocyte antibodies are far less predictable than to antibodies against erythrocytes or platelets. Indeed it is likely that leucopenia is an inconstant feature of *in vivo* exposure of white blood cells to antibody.

Present evidence serves only to tempt speculation but not to establish the scope of immunologic mechanisms in leucocyte pathology. Care must be taken to avoid assignment by default to immunology of all unexplained observations. But one fact is clear: the leucocyte is a fertile subject for study. It is structurally more complex than other blood cells and in this respect, resembles most fixed tissues. If satisfactory techniques can be devised for the study of all antigenic sites in leucocytes, the methods should have wide application in many other systems.

VARIETIES OF LEUCOCYTIC ANTIGENS AND ANTIBODIES

HETEROANTIBODIES The first conclusive evidence for the presence of both ubiquitous and distinct antigens in leucocytes was obtained several decades ago (14). Immunization of one animal species with preparations of each of the formed elements of the blood from a second species invariably led to the production of at least four separable antibodies. One of these cross reacted with all three cell lines. But by appropriate antibody absorption techniques, agglutinins specific for each cell line could be prepared (15). These heteroantibodies have been invaluable research tools. Recent adaptations have included production of antisera for isolated subcellular constituents of the leucocyte (16, 17).

ISOANTIBODIES Antigens identical to those in the erythrocyte have been detected. The leucocyte apparently shares some of its antigenic constitution with other cells in the host. Well documented are A, A₁ and B isoagglutinogens (18, 19). Therefore the naturally occurring isoagglutinins a and b are of theoretic clinical importance. In practice, however, as will be pointed out, the isoagglutinins unrelated to any red cell antigen are of far greater importance. They develop as a consequence of multiple transfusions or pregnancies.

Though compatible transfusions induce leucocyte isoagglutination, several factors must influence its development. It is reasonable to assume that some of the variables are the degree of responsiveness of the recipient, his antigenic profile, the interval between transfusions and the integrity of the antigens in the transfused leucocytes. Undoubtedly there are other unknown influences. If at weekly intervals 50 ml of whole blood from a single leukemic donor with a high white cell count are collected without anticoagulant in a siliconed syringe and promptly transfused into a normal volunteer, isoagglutinins may be demonstrated at the end of six to nine weeks. If no further

gradually disappears over a period of approximately six months. But upon re infusion of a single 50 ml volume of leukemic blood the recipient's isoantibody quickly reappears (20). If bank blood is employed wherein each unit is from a different donor and the leucocytes are fewer in number and not viable more transfusions are generally required to induce leucoagglutinins. Most commonly they do not make their appearance until after approximately 20 routine transfusions and thereafter they tend to increase irregularly in frequency, potency and spectrum (5, 20, 21). There have been exceptional instances however in which typical isoagglutinins have been observed following as few as one to four transfusions of bank blood while at the other extreme no leucoagglutinins may be detected even following 100 or more transfusions (20).

In general agglutination of leucocytes is similar in degree whether the cell suspension is obtained from normal donors or subjects with leukemia. Indeed cells from patients with chronic lymphocytic leukemia are usually as readily agglutinated as those from chronic granulocytic leukemia (20, 21). There does appear to be less agglutinability of acute leukemic leucocytes however (20, 21). In acute leukemia before and after remission a distinct enhancement of agglutination may be noted as the leukemic cell population is replaced by normal white cells (22).

A surprising observation has been that most potent leucoagglutinating sera react equally well with normal human leucocytes from nearly all donors. Whereas red cell and platelet isoantibodies have limited ranges of activity corresponding to a determinable incidence of antigens in the population sampled, isoimmune sera for white cells generally possess a broad spectrum of activity. Two explanations seem most tenable. First leucocytes may contain an extraordinary number of potent antigens and in this sense may be almost as individual as are fingerprints. If so then production of multiple antibodies from repeated transfusions of blood from even a single donor to the same recipient could take place and in their aggregate a broad spectrum of isoagglutinins would be produced. In this connection it is notable that Brittingham and others have transfused leucocytes obtained from one donor into one recipient at regular intervals and thereby observed the development of a leucoagglutinating serum active against white cells of most individuals. Second if only a few critical leucocyte antigens were involved but each was present or absent with random frequency in a mixed population then the likelihood would be great of broad spectrum isoimmunization as a sequel to transfusions from multiple donors. In either instance multiple antibodies would be accountable for the progressive range of activity of leucoagglutinins observed following repeated transfusions of blood from the same donor or from many donors. Again the greater body of information on platelet and erythrocyte isoimmunization would support this interpretation.

Irrespective of their rate of development the agglutinins conform in their characteristics to accepted criteria for isoantibodies. They are not active against their host's leucocytes. They possess specificity as demonstrated by a consistent pattern of effects on the white blood cells of the same donors tested repeatedly (20, 21) and also yield identical results when the cells of monozygotic twins are tested (23). The agglutinin can be absorbed on intact leucocytes separated by elution and reacted with a fresh suspension

of cells. Chemical characterization of all leucoagglutinins has not been accomplished but some are beta and gamma globulins (7, 23) and are the most resistant (7).

Although these observations on leucocytes correspond in principle to analogous ones previously made on erythrocytes and platelets, one qualification merits re-emphasis. Each cell population contains unique antigens in addition to those common to all the circulating formed elements in a given host. Accordingly, it is possible to develop erythrocytic platelet and leucocytic isoimmunization either simultaneously or independently. Since methods for determining erythrocytic compatibility are highly developed, isoimmunization to the red cell antigens is a relatively uncommon event when contrasted to those of the leucocyte or platelet. The isoagglutinogens of these last two cell lines have been subjected to only preliminary examination of their number and incidence. It is even now apparent, however, that selection of blood donors within the framework of total compatibility for all cells (and plasma proteins) is an impossibility and ultimate isoimmunization on some parameter from repeated transfusions will continue to be the rule.

A corollary of these observations has been the studies on the development of isoimmunization to white blood cells through pregnancy (20, 24, 25). Present evidence suggests that neonatal agranulocytosis may in some cases at least reflect isoimmunization to leucocytic antigens during pregnancy (24) through a process analogous to that postulated for hemolytic disease of the newborn and some instances of neonatal thrombocytopenia (26).

AUTOANTIBODIES. Evidence is abundant that certain disorders of erythrocytes and platelets are mediated by antibodies directed against the host's own cells. It is reasonable to assume that analogous mechanisms obtain for leucocytes. However, direct evidence is limited to observations on only a few syndromes as follows:

1. A rare instance of idiopathic neutropenia
2. a few examples of leucopenia due to drug sensitivity and
3. disseminated lupus erythematosus

Although *idiopathic neutropenia* is logically suspect, virtually all cases studied have been found to have no demonstrable leucocyte antibodies provided the patients have not been transfused. With one exception (27), each clinic with an active interest in leucocyte immunology has only one or a very few sera which contain leucoagglutinins effective against the donor's own cells or have been obtained from subjects who had never been transfused or pregnant. These data stand in sharp contrast to those for platelet antibodies in *idiopathic thrombocytopenia*. This lack of serologic confirmation has strengthened the concept that in most instances *idiopathic neutropenia* may be a reflection of some non-immunologic process. However, the inadequacy of present day techniques must be considered in any judgement.

A host of drugs and chemicals are known to cause leucopenia. Those which show no selectivity for a given cell line and typically produce marrow aplasia, perhaps damage by direct toxic action on the most primitive precursor of all formed elements. Immunologic injury by benzol, for example, seems most unlikely. On the other hand, many agents do show specificity for cell lines and some may induce leucopenia unassociated with ane-

mia or thrombocytopenia. It is not surprising that in those instances of selective leucopenia due to drugs an antibody drug leucocyte interaction has been sought. Only two drugs have been clearly incriminated: aminopyrine (26) and sulfathiazole (27). Evidence for a single instance also it has been claimed and sulfathiazole may be responsible (27).

Here too the well studied mechanism of drug induced thrombocytopenia affords a basis for investigation of drug induced agranulocytosis (30). The analogous process may be visualized in the following sequence for formation of an antigenic complex of drug and leucocyte which in the susceptible host incites antibody production with consequent leucocyte destruction. But again in contrast to the numerous documented examples of platelet suppression on this basis stands the sparsity of evidence for drug or chemical causation of leucopenia via immunologic means. When this experience is coupled with the clinical experience that drug induced agranulocytosis often reflects protracted exposure to large doses of the offending agent a rational basis is afforded for the postulate that some metabolic handicap through a biochemical lesion rather than an immunologic mechanism may mediate the cytopenia. Genetically determined susceptibility of erythrocytes to a group of related aromatic compounds (31) has been cited as a prototype for this concept (32).

Lupus erythematosus is in one sense an immunologic paragon for herein ready immunization is remarkably common at least at the clinical level. Agranulocytosis is not a feature nevertheless there is reason to suspect that a unique immunologic mechanism may involve the leucocyte in the genesis of the LE cell phenomenon. The evidence may be summarized as follows. The ability of serum from an affected patient to induce LE cell formation can be abolished by absorption on cell nuclei obtained from any animal source (33). Furthermore pre treatment with nucleoprotein itself will often suffice and even the use of desoxyribonucleic acid alone may at times be adequate (34). Desoxyribonuclease abolishes the capacity of nuclei to adsorb the LE factor. From these data alone it would seem premature to assign the LE phenomenon to an immunologic category but more acceptable criteria may be cited. Complement fixation can be demonstrated with isolated nuclei and LE serum and the degree of complement fixation generally parallels the capacity of the serum to induce the LE cell phenomenon (34). Therefore some interrelationship between immunology and the LE phenomenon seems probable. However it has now been shown that the factor responsible for LE cell production is separable from the complement fixing activity and therefore an immunologic basis for both cannot be adduced (34). It may be concluded nevertheless that LE serum contains antinuclear factors some of which fix complement and are accordingly most probably antibodies. Their relationship to the pathogenesis of disseminated lupus erythematosus is not known.

Worthy of mention although additional corroboration is needed is the observation that leucoprecipitins may be found in the serum of some leukemic subjects (7). Whether or not these are autoantibodies and if so their significance remains to be established. Perhaps the leukemic cell is regarded by the host as an antigenic alien.

TRANSFUSION REACTIONS DUE TO IMMUNIZATION TO THE BUFFY COAT

Several years ago it was noted that plasma from patients with circulating antibodies for platelets could induce fever and malaise when administered to normal recipients (35). When plasma which contained in addition white cell antibodies much smaller quantities were capable of inducing even more profound reactions (36). Brittingham has devoted the past four years to a study of leucocytic antibodies and has been especially interested in these non hemolytic transfusion reactions. His clinical material has been derived from over 1200 subjects half of whom were normal individuals and half patients with leucopenia from a variety of causes dysproteinemia or a history of multiple transfusions or pregnancies. No leucoagglutinins were found in his control sera whereas 70 members of the patient group had clear cut white cell antibodies (Table I). Nearly

TABLE I

Date on incidence and variety of leucoagglutinins. The isoagglutinins were characterized by failure to react with the donor's own leucocytes. The unidentified agglutinins were not classified due to failure or inability to test against the donor's own leucocytes to exclude spurious agglutination by dysproteinemia or to establish a rare instance of probable autoagglutination.

SEROLOGIC RESULTS

| | Negative | Positive | Isoagglutinin only | Unidentified Agglutinin |
|-----------------|----------|----------|--------------------|-------------------------|
| Normal Controls | 601 | 0 | 0 | 0 |
| Patients | 539 | 70 | 35 | 35 |

all were individuals who had had numerous transfusions and in general the most potent antibodies were noted in sera from patients in whom unexplained febrile transfusion reactions were prone to occur (37).

At great risk to himself Doctor Brittingham has succeeded in establishing the pathogenesis of these reactions. His conclusions may be summarized as follows. First though pyrogenic reactions occur from platelet antibodies they are far milder than those due to leucocyte antibodies. Second distressing buffy coat reactions are common in the multi-transfused subject and are most often attributable to the white blood cells administered. Third and of greater importance disastrous consequences may follow transfusion of whole blood or plasma from a buffy coat immunized donor into a normal recipient. The first and second reactions can be circumvented by removal of the buffy coat prior to transfusion a manipulation easily accomplished by centrifugation with plastic donor equipment or dextran sedimentation of erythrocytes (38). No feasible means

is available for averting the last the passively induced (and more dangerous) reaction. Here therefore is another reason for rejection of the blood donor who has himself received many transfusions. Previously the dangers of serum hepatitis and erythrocyte and platelet isoimmunization were documented. Leucocyte isoimmunization is also a hazard.

What are the features of the second and third reactions? Shown in figure 1 is a typical temperature response curve to infusion of the buffy

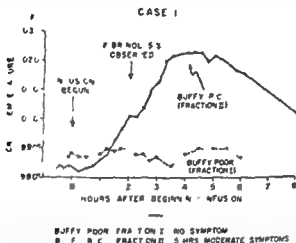


FIG. 1 — Typical febrile response to infusion of buffy coat in a leucocyte-immunized recipient. Notable are the latent period before onset of the reaction and the failure of whole blood from which the buffy coat has been removed to induce any untoward effects. (Figure reproduced by permission of the Journal of the American Medical Association)

coat rich fraction in a leucocyte immunized recipient. Note that approximately one hour elapsed before the onset of the febrile response. The recipient experienced shaking chills, fever, prostration, backache, nausea and vomiting. No reaction followed the administration of a buffy coat poor preparation of the same blood. As its corollary, when only 35 ml of plasma from a subject strongly immunized to leucocytes was given to a normal recipient, a more profound syndrome developed within 20-30 minutes. This was characterized by severe chills, fever, dyspnea, cyanosis, hypotension, bronchospasm, widespread patchy pulmonary edema, electrocardiographic aberrations and extreme prostration. The syndrome lasted for many hours and was followed in one instance 10 days later by serum sickness. Infusion of larger quantities of the same plasma would unquestionably have been promptly lethal.

Hematologically, a transitory severe leucopenia lasting less than two hours and followed promptly by marked neutrophilic leucocytosis was regularly observed in the isoimmunized recipients of buffy coat while in the recipient of leucoagglutinin containing plasma the leucopenia tended to last even longer (Figure 2).

A discussion of the pertinence of these observations to the pathogenesis of fever due to endogenous pyrogen is beyond the scope of this discussion

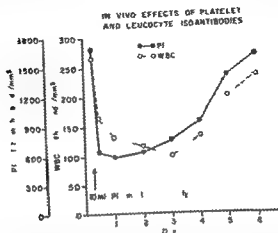


FIG 2 — Hematologic effects of injection of 10 ml of plasma from a subject wrongly immunized to leucocytes and platelets into a patient with chronic granulocytic leukemia. The donor had received approximately 600 transfusions for anerythrocytogenic anemia.

It is appropriate however to reassert that most instances of non hemolytic febrile transfusion reactions must now be considered due to leucocyte immunization.

DISCUSSION AND CONCLUSION

The leucocyte is a potent antigen. Nearly all of the applications of immunology to the erythrocyte and platelet have now been documented for the white cell. The white cell may have heteroantibodies, isoantibodies and autoantibodies. In appropriate instances antibodies for white cells cause leucopenia in their hosts: neonatal leucopenia in infants born to mothers who have white cell antibodies and leucopenia in recipients who passively receive them. In addition, in part probably related to its content of endogenous pyrogen, immunologic damage to leucocytes *in vivo* is associated with febrile reactions; these may have alarming concomitant manifestations with predominantly pulmonary localization. Finally, a challenging though incompletely defined relationship now seems likely between the LE phenomenon and immunologic processes.

A totally unexplored area in leucocyte immunology is that concerned with the role of the spleen and the possible usefulness of steroids in the management of autoimmune agranulocytosis. *A priori* one would expect that hydrocortisone and its analogues would be highly effective since these agents suppress antibody formation and are potent enhancers of neutrophil

is available for averting the last the passively induced (and more dangerous) reaction. Here therefore is another reason for rejection of the blood donor who has himself received many transfusions. Previously the dangers of serum hepatitis and erythrocyte and platelet isoimmunization were documented. Leucocyte isoimmunization is also a hazard.

What are the features of the second and third reactions? Shown in figure 1 is a typical temperature response curve to infusion of the buffy

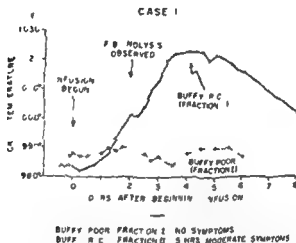


Fig. 1 — Typical febrile response to infusion of buffy coat in a leucocyte immunized recipient. Notable are the latent period before onset of the reaction and the failure of whole blood from which the buffy coat has been removed to induce any untoward effects. (Figure reproduced by permission of the Journal of the American Medical Association.)

coat rich fraction in a leucocyte immunized recipient. Note that approximately one hour elapsed before the onset of the febrile response. Thereupon the recipient experienced shaking chills, fever, prostration, backache, nausea and vomiting. No reaction followed the administration of a buffy coat poor preparation of the same blood. As its corollary, when only 35 ml of plasma from a subject strongly immunized to leucocytes was given to a normal recipient, a more profound syndrome developed within 20-30 minutes. This was characterized by severe chills, fever, dyspnea, cyanosis, hypotension, bronchospasm, widespread patchy pulmonary edema, electrocardiographic aberrations and extreme prostration. The syndrome lasted for many hours and was followed in one instance 10 days later by serum sickness. Infusion of larger quantities of the same plasma would unquestionably have been promptly lethal.

Hematologically a transitory severe leucopenia lasting less than two hours and followed promptly by marked neutrophilic leucocytosis was regularly observed in the isoimmunized recipients of buffy coat while in the recipient of leucoagglutinin containing plasma the leucopenia tended to last even longer (Figure 2).

A discussion of the pertinence of these observations to the pathogenesis of fever due to endogenous pyrogen is beyond the scope of this discussion

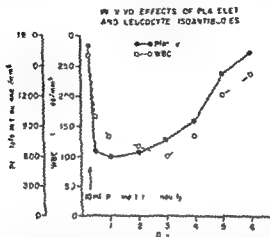


FIG. 2 — Hematologic effects of injection of 10 ml of plasma from a subject strongly isosensitized to leucocytes and platelets into a patient with chronic granulocytic leukemia. The donor had received approximately 600 transfusions for an erythrocytogenic anemia.

It is appropriate however to reassert that most instances of non hemolytic febrile transfusion reactions must now be considered due to leucocyte isosensitization

DISCUSSION AND CONCLUSION

The leucocyte is a potent antigen. Nearly all of the applications of immunology to the erythrocyte and platelet have now been documented for the white cell. The white cell may have heteroantibodies, isoantibodies and autoantibodies. In appropriate instances antibodies for white cells cause leucopenia in their hosts: neonatal leucopenia in infants born to

festations with predominantly pulmonary localization. Finally, a

production. Less probable would be the value of splenectomy since the available data tend to implicate the lungs as the major site of initial sequestration of damaged leucocytes (39-40). However, adequate evaluation of these therapeutic approaches has not been carried out as stated earlier autoimmune neutropenia by present assessments is a very rare disorder.

It is tempting nevertheless to speculate upon the reasons for development of autoimmunity. Any theory, however valid probably does not explain all instances. First autoantibodies may in appropriate instances represent host reaction to antigenic alteration of his own tissues by drugs, chemicals and perhaps other agents. Acceptable evidence has been documented for this mechanism in disorders of each of the three formed elements of the blood. Second the host may produce antibodies against an exogenous invader for example, the A like substance in the Type VI pneumococcus with consequent hemolytic anemia if the individual is of blood group I. Or more commonly he may generate antibody against an endogenous enemy for example a neoplasm may incite formation of antibodies which cross react with the tumor and an antigenically similar though innocent bystander of a blood cell line (41-42). A third possible sequence is attractive though unproved. Complementarity of molecular structure is thought to be essential for antigen antibody interaction. It seems reasonable to speculate that in some disorders particularly those prone to give bizarre serologic reactions (e.g. lupus erythematosus) protein molecules with a fortuitously complementary configuration may be elaborated. Finally clones of cells may develop either by stimulus or *de novo* which could have one of two properties. They might have the ability to produce antibody like proteins which are also fortuitously complementary to certain host antigens or the cells themselves might be genetically different and thereby regard certain host antigens as foreign and generate quite deliberately host specific antibodies.

A final word of caution is in order. Very little substantial proof has been obtained that most leucopenias whether idiopathic or attributed to disease, drug or chemical are mediated by immunologic means. Present evidence suggests that only the exceptional case is due to antibodies for leucocytes and that more often some other pathogenesis may be accountable.

SUMMARY

A number of immunologic properties have been defined for white cells.

1° Leucocytes possess certain *antigens* in common with other formed elements notable are A, B, M and N. For the most part however the clinically important antigens appear to be distinct from those in other host cells.

2° There are several *varieties of antibodies* for leucocytes naturally occurring and immune complete and incomplete and isocytobodies and autoantibodies. Under appropriate conditions various of these may induce leucocyte agglutination, lysis, precipitation reactions, complement

fixation and numerous non specific evidences of cellular injury Electro phoretically most of the antileucocyte factors reside in the beta and gamma globulin moieties

3° The *in vivo* hematologic reflections of response of white blood cells to their antibodies vary from absence of discernible alteration to profound leucopenia with either hyperplasia or depletion of white cell precursors in the bone marrow

4° In the causation of disease leucocyte antibodies have been implicated in agranulocytosis due to certain drugs (especially aminopyrine and sulfapyridine) in non hemolytic pyrogenic transfusion reactions in neonatal leucopenia (due to transplacental transfer of maternal antibodies active against fetal leucocytes) and in an occasional instance of leucopenia either of the idiopathic variety or as ocated with another disorder

Less clear is the nature of the complement fixing antinuclear factor of LE serum and the leucoprecipitin found in some leukemic sera

Care must be taken to avoid assignment of all unexplained depressions of leucocyte levels to immunology by default There is acceptable evidence which relates immunologic processes to some instances but there is also reason to suspect that other mechanisms may be of even greater importance in most leucopenic states

RÉSUMÉ

On a décrit un certain nombre de propriétés immunologiques des leucocytes

1° Les leucocytes possèdent certains antigènes qui sont communs aux autres éléments figurés du sang notamment les antigènes A B M et N Cependant pour la plupart des phénomènes cliniques les antigènes leucocytaires semblent être différents de ceux contenus dans les autres cellules de l'hôte

2° Il existe plusieurs variétés d'anticorps dirigés contre les leucocytes anticorps naturels et immuns anticorps complets et incomplets iso et auto anticorps Suivant les conditions certains d'entre eux peuvent provoquer l'agglutination la lyse la réaction de précipitation la fixation du complément ainsi que de nombreux aspects de lésions cellulaires non spécifiques Au point de vue électrophorétique la plupart des facteurs antileucocytaires sont situés dans les fractions globuliniques beta et gamma

3° La réponse hématologique *in vivo* de la réaction entre les leucocytes et leurs anticorps se traduit soit par l'absence d'altérations visibles de ces cellules soit par une profonde leucopénie avec une hyperplasie ou une diminution du nombre des cellules mères de la moelle osseuse

4° Dans la détermination de la maladie les anticorps antileucocytaires sont responsables de cas d'agranulocytose provoqués par certains médicaments (spécialement pyrazolone et sulfapyridine) de réactions transfusionnelles pyrétogènes et non hémolytiques de leucopénies chez les nouveau nés (par passage transplacentaire d'anticorps maternels actifs contre les leucocytes du fœtus) et de certains cas de leucopénie soit idiopathique soit associée avec d'autres troubles

Moins facile à comprendre est la nature des facteurs anti nucléaires du serum L I qui fixent le complément ainsi que celle des leucoprécipitines trouvées dans certains sérums leucémiques

Il faut prendre garde d'attribuer par défaut d'explication toute leucopénie à des processus immunologiques Il y a un certain nombre de faits qui permettent de relier le phénomène à des causes immunologiques mais il y a aussi des raisons de suspecter que d'autres mécanismes non immunologiques jouent un rôle plus important dans la plupart des états leucopéniques

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Anzahl von immunologischen Eigenschaften wurden für die weissen Blutzellen genau bestimmt

1° Leukozyten besitzen gewisse *Antigene* gemeinsam mit anderen geformten Elementen bemerkenswert sind A B M und N Meistenteils jedoch scheinen die klinisch wichtigen Antigene von denen der anderen Wirtszellen verschieden zu sein

2° Es gibt gewisse *Antikörperanomalien* gegen Leukozyten natürlich vorkommende und immune komplette und inkomplette Iso- und Autoantikörper Unter besonderen Bedingungen dürften manche davon Leukozytenagglutination — Lyse — Präzipitinreaktionen — Komplementbindung und verschiedene andere unspezifische Zeichen einer Zellschädigung bedingen Elektrophoretisch konnten die meisten antileukozytären Faktoren in den Beta und Gammaglobulinen lokalisiert werden

3° Die *hamatologischen Rückwirkungen* in *etno* der Antworthreaktion der weissen Blutkörperchen mit ihren Antikörpern variieren vom Fehlen sichtbarer Veränderungen bis zur ausgeprägten Leukopenie mit entweder Hyperplasie oder Erschöpfung der Vorstufen der weissen Blutkörperchen im Knochenmark

4° In *ursächlichen Zusammenhang mit Krankheiten* wurden Leukozytenantikörper bei durch gewissen Medikamenten (besonders Aminopyrin und Sulfapyridin) hervorgerufenen Agranulozytosen gebracht ebenso bei nicht hamolytischen pyrogenen Transfusionsreaktionen bei neonataler Leukopenie (bedingt durch transplazentare Übertragung mütterlicher Antikörper gegen fetale Leukozyten) und bei gewissen Fällen von entweder idiopathischer oder mit anderen Störungen gekoppelter Leukopenie

Wenig klar ist die Natur des komplementfixierenden antinukleären Faktors von LE Seren und des Leukopräzipitins das in manchen Leukämie Seren gefunden wird

Man muss aber darauf achten nicht alle ungeklärten Senkungen des Leukozytenspiegels mit der Immunologie in Zusammenhang zu bringen Es bestehen in manchen Fällen begründete Beweise für das Verantwortlichsein immunologischer Prozesse aber es bestehen auch Gründe bei den meisten Leukopenien anderen Mechanismen eine grössere Bedeutung beizumessen

RESUMEN

- Los glóbulos blancos presentan una serie de propiedades inmunológicas
- 1º Poseen ciertos antígenos comunes con otros elementos notablemente A E M y N aunque los antígenos clínicamente importantes son diferentes
 - 2º Existen varias clases de anticuerpos anti leucocitos naturales inmunes completos e incompletos isoanticuerpos y autoanticuerpos Según las condiciones pueden producir aglutinación lisis precipitación fijación de complemento y numerosos tipos de lesión celular Electroforéticamente todos estos anticuerpos están en las beta y gama globulinas
 - 3º Las consecuencias hematológicas de la acción de los anticuerpos sobre los leucocitos pueden ir desde una aparente inocuidad hasta una intensa leucopenia
 - 4º Como agentes causales los anticuerpos antileucocitos están implicados en las agranulocitosis debidas a ciertas drogas (especialmente aminopirina y sulfapiridina) en reacciones de transfusión no hemolíticas en la leucopenia neonatal (debido a pasaje placentario) y ocasionalmente en leucopenia ya sea idiopática o asociado con otro trastorno
- La naturaleza de la sustancia antinuclear que fija complemento en el suero LE y de la leucoprecipitina de algunos sueros leucémicos no se conoce suficientemente
- Debe tenerse cuidado de no atribuir un mecanismo inmunológico a todos los trastornos leucocitarios en la mayoría de los casos existen otros mecanismos de mayor importancia

REFERENCES

- 1 MOESCHLIN (S) and WAGNER (K) *Agranulocytosis due to the occurrence of leukocyte agglutinins (pyrimidon and cold agglutinins)* Acta haemat 8 29 1953
- 2 DALSSBY (J) NENNA (A) and BRECY (H) *Leuko agglutinins I. Leukoagglutinins in chronic idiopathic pancytopenia and in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* Blood 9 696 1954
- 3 GOURAULT (R) and VAN LOGHEM (J J) *Studies on the occurrence of leukocyte antibodies* Vox Sanguinis 3 58 1953
- 4 BUTLER (J J) *Some studies on the naturally occurring leukocyte agglutinins* J Clin Invest 35 1150 1956
- 5 PAYNE (R) *Leukocyte agglutinins in human sera* Arch Intern Med 99 58 1957
- 6 BRITTINGHAM (T E) and CHAPLIN (J H) *Febrile transfusion reactions caused by sensitivity to donor leukocytes and platelets* J A M A 165 819 1957
- 7 VAN LOGHEM (J J) NAN DER HART (M) and BORSTEL (H) *The occurrence of complete and incomplete white cell antibodies* Vox Sanguinis 5 257 1957
- 8 ANDRÉ (R) DREYFUS (B) and SALMON (C) *Leuco-antibodies against leukocytes after transfusion. Etude de son activité agglutinante lysante et opsonisante* Rev Hemat 11 390 1956
- 9 SELIGMANN (M) GRABAR (P) and BERNARD (J) *Leucoprecipitins I. Presence of precipitating anti leukocyte antibodies in the serum of patients with acute leukemia* Vox Sanguinis 4 181 1954
- 10 FRENGER (W) and SCHIEFFARTH (F) *Über das Vorkommen von Leukocytinpräzipitinen bei akuter Leukämie* Folia Haemat 47 4 1957

- 11 SELIGMANN (M) *Le co-précipité II* M e en présence d'une réaction de précipitation entre des extraits leucocytaires et le sérum de malades atteints de l'érythémateux systémique *Vox Sanguinis* (N S) 2 : 270 1957
- 12 MILGROM (I) JALESTER (H) WOZNICZAK (G) and DUDZIAK (Z) *Complement fixation leukocyte antibodies* *Vox Sanguinis* (N S) 2 : 263 1957
- 13 FINCH (S C) and DITTE (H D) *The local action and action of leukocyte antibodies* *Abstracts VII Conf Blood Cells and Plasma Proteins* Albany New York 1957 pg 11
- 14 BERNON (S I) *Blood platelet and serum its specificity and role in the experimental production of purpura* *J Path and Bact* 24 : 469 1921
- 15 BENSON (S P) *Blood platelet and serum its specificity and role in the experimental production of purpura* *J Path and Bact* 25 : 94 1922
- 16 HOLLINGSWORTH (J W) and FINCH (S C) *Leukocyte response to granulocyte fraction on anti sera* *J Lab & Clin Med* 46 : 879 1955
- 17 MIESCHER (P) *The antigenic constituents of the neutrophilic leukocyte with special reference to the L F phenomenon* *Vox Sanguinis* (N S) 2 : 145 1957
- 18 TULLIS (J I) *Blood cells and plasma proteins* Academic Press Inc. New York 1953
- 19 DALSSET (J) *Présence des antigènes A et B dans les leucocytes décelée par des épreuves d'agglutination* *Compt Rend Soc Biol* 148 : 1607 1954
- 20 BRITTINGHAM (T I) Unpublished observations
- 21 DALSSET (J) *Immuno-hématologie des leucocytes* *Bibl Paediat* 66 : 29 1957
- 22 DALSSET (J) *États nouveaux en immunologie des leucocytes* 4th Internat. Cong Haematol Boston 1956
- 23 DALSSET (J) BRECQ (H) and LAL (V B) *Identification des antigènes leucocytaires décelables par le test de co-agglutination immunes chez les jumeaux monozygotes* *Compt. Rend Soc Biol* 151 : 244 1957
- 24 STEFANINI (M) and MELE (R H) *Pathogenesis mechanism of congenital neutropenia* *Clin Res Proc* 51 : 149 1957 (abstract)
- 25 PAYNE (R) *Leukopenia in multiple myeloma* *Clin Res* 6 : 76 1958
- 26 HARRINGTON (W J) SPRAGUE (C C) MINNICH (V) MOORE (C V) AHLVÉN (R C) and DUBACH (R) *Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura* *Ann Int Med* 38 : 433 1953
- 27 TULLIS (J I) *Prevalence, nature and identification of leukocyte antibodies* *N Eng J Med* 258 : 560 1958
- 28 MOESCHLIN (S) *D- α -Sulfolipid in leucocytosis as immunological phenomenon* *Verhändl LAb* 251 1954
- 29 DEVRIES (S I) *Treatment of malignant lymphoma with chlorambucil* (CB 1348 Larkran) *Acta Haemat* 19 : 1958
- 30 ACKROYD (J F) *Sedimentation of purpura* *An immunological study of a form of drug hypersensitivity* *Progr Allergy* 3 : 531 1952
- 31 CARSON (P E) FLANAGAN (C L) ICKES (C E) and ALVING (A S) *Enzymatic deficiency in primary congenital erythrocytes* *Science* 124 : 498 1956
- 32 MOTULSKI (A C) *Drug reactions in man and biochemical genetics* *J A M A* 165 : 835 1957
- 33 MIESCHER (P) and GAUCONNET (M) *L'absorption du facteur L E par des noyaux cellulaires* *Experientia* 11 : 252 1954
- 34 HOLMAN (H R) *Anticlear antibodies in lupus erythematosus* *Int Symposium on Mechanisms of Hypersensitivity* Henry Ford Hospital 1958
- 35 HARRINGTON (W J) HOLLINGSWORTH (J W) MINNICH (V) and MOORE (C V) *Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura* *J Lab & Clin Med* 38 : 1951
- 36 SPRAGUE (C C) HARRINGTON (W J) LANGE (R E) and SHAPLEIGH (J B) *Platelet transfusions and the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura* *J A M A* 150 : 1193 1952

- 37 BRITTINGHAM (F E) *Immunologic studies on leukocytes* Vox Sanguinis (N S) 2 242 1957
- 38 CHAPLIN Jr (H) Unpublished data
- 39 WEISBERGER (A S) HEINLE (R W) and HANNAH (R) *Transfusion of leukocytes and products of disintegrated leukocytes* Proc Soc Exp Biol Med 70 749 1949
- 40 LANMAN (J T) BIERMAN (H R) and BYRON (R L) *Transfusion of leukemic leukocytes in men* Hematologic and physiologic changes Blood 5 1099 1950
- 41 HARRINGTON (W J) *The purpura Disease 2 Month* July 1957
- 42 BARRY (K G) and CROSBY (W H) *Auto immune hemolytic anemia a rested by removal of an ovarian teratoma* Review of the literature and report of a case Ann Int Med 47 1002 1957

DISCUSSION

par

M SELIGMANN

(Service de Chimie microbienne Institut Pasteur Paris)

Nous nous bornerons à resumer quelques uns des résultats obtenus au cours des études sur la constitution antigénique des leucocytes et les anti corps anti leucocytaires que nous poursuivons depuis plusieurs années

1 ANTIGÈNES DES LEUCOCYTES

Par la technique de double diffusion en milieu gélifié d Ouchterlony il est possible de démontrer l'absence dans des extraits de leucocytes humains correctement lavés des principaux constituants protidiques du sérum en particulier sérumalbumine et γ globulines Nous avons ainsi constaté que les lymphocytes (normaux ou leucémiques) du sang ne contiennent pas de constituants possédant la spécification antigénique des γ globulines du sérum

Par ces mêmes techniques il nous est possible actuellement à l'aide de puissants immunosérums anti leucocytaires d'identifier dix à onze antigènes leucocytaires solubles en milieu isotonique Ce nombre est surement très faible par rapport à la réalité De plus ces extraits de leucocytes normaux sont préparés à partir de suspensions comprenant à la fois des polynucléaires et des cellules mononucléées car il nous a été impossible d'obtenir une préparation pure de chacune de ces variétés en quantité suffisante

Par l'immuno électrophorèse on peut préciser la mobilité électrophorétique d'un grand nombre de ces constituants antigéniques des leucocytes normaux C'est ainsi qu'ont actuellement été identifiés un constituant dont la mobilité est nettement supérieure à celle de la sérumalbumine trois constituants au moins migrant comme des α globulines une β_1 globuline deux β globulines et deux constituants ayant la mobilité des γ globulines Il faut insister sur le fait que si l'on prend comme référence la mobilité électrophorétique des protéines du sérum ces antigènes leucocytaires ont une spécificité antigénique différente de celle des protéines sériques de même mobilité électrophorétique

Dans cette étude analytique des antigènes leucocytaires nous nous efforçons d'adjoindre à cette double caractérisation (selon la spécificité antigénique et selon la mobilité électrophorétique) les deux caractérisations suivantes situation dans la cellule de chacun de ces antigènes et nature chimique

La comparaison entre la constitution antigénique des leucocytes normaux et celle des leucocytes leucémiques est une question que l'on cherche à élucider. Les difficultés de la recherche sont nombreuses. La présence dans l'une des cellules d'un antigène constituant totalement absent dans l'autre. Nous constatons l'augmentation considérable dans les granulocytes leucémiques d'une fraction de mobilité γ globulinique et d'une β_2 glycoprotéine mais il semble s'agir de différences quantitatives. S'il existe une différence qualitative nos expériences plaident en faveur de l'absence de certains antigènes dans les leucocytes leucémiques. Peut-être est-elle liée à l'immaturité de ces cellules, peut-être témoigne-t-elle d'un défaut fondamental de la synthèse protéique dans les cellules malignes comme cela semble être le cas pour les γ globulines anormales produites par les plasmocytes malins du myélome?

II ANTICORPS ANTI LEUCOCYTAIRES

Les techniques de précipitation et de fixation du complément peuvent être utilisées avec succès dans la recherche de ces anticorps. Il ne faut pas perdre de vue que selon la technique et la nature du matériel antigénique utilisé (cellule entière, extraits préparés selon différentes modalités, résidu insoluble, poudre leucocytaire) l'immunohématologiste peut déceler des anticorps différents. Il faudrait s'efforcer de définir l'antigène leucocytaire avec lequel réagit un anticorps, c'est ainsi qu'a pu être identifié l'anticorps anti D N A du lupus érythémateux disséminé dont il est question ailleurs (voir p. 558). Au cours de cette affection on peut également trouver dans le sérum outre d'éventuels iso-anticorps post-transfusionnels, des anticorps anti leucocytaires réagissant avec d'autres antigènes que le D N A. Dans quelques cas de leucoses aigües non encore transfusées on peut trouver des anticorps sériques anti leucocytaires, leur incidence est faible. Il s'agit surtout de leucoses à monocytes. Nous n'avons jamais constaté la présence d'anticorps anti leucocytaires au cours des neutropénies idiopathiques rejoignant ainsi les conclusions de Harrington.

Il est possible que d'éventuels auto-anticorps anti leucocytaires échappent à nos investigations, non seulement ils pourraient être fixés sur les leucocytes mais encore ils pourraient se combiner aux antigènes leucocytaires présents dans le sérum.

III ANTIGÈNES LEUCOCYTAIRES DU SÉRUM

Les méthodes immunochimiques nous ont permis de démontrer la présence dans le sérum humain normal à concentration très minime de certains des antigènes leucocytaires solubles en milieu isotonique. Le principal de ces antigènes est le même dans tous les sérums normaux examinés, il s'agit d'une α globuline leucocytaire présente dans toutes les variétés de leucocytes normaux et leucémiques.

La teneur du sérum en antigènes leucocytaires a été étudiée dans les différentes variétés de leucémies, elle est variable dans les leucoses aigües abaissée dans la leucémie lymphoïde chronique, très élevée dans la leucémie myéloïde chronique où l'on trouve une forte concentration des antigènes leucocytaires plus nombreux que dans le sérum normal.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 P GRABAR M SELIGMANN et J BERNARD Méthode de préparation d'extraits leucocytaires et sérums anti leucocytaires susceptibles d'être utilisés pour des études immunochimiques *Ann Inst Pasteur* 88 548 582 1955
- 2 M SELIGMANN P GRABAR et J BERNARD Etude sur la constitution antigenique des leucocytes normaux et leucémiques par les méthodes de précipitation spécifique en milieu gélifié *Sang* 26 1 52 70 1955
- 3 M SELIGMANN Mise en évidence d'antigènes anti leucocytaires dans le sérum humain normal et dans certains sérums de leucémiques *C R Ac Sci* 243 531 34 1956
- 4 M SELIGMANN Sur la présence d'antigènes leucocytaires dans le sérum humain normal et dans le sérum de malades atteints de leucémie myéloïde chronique *Riv Emot Immunohematol* 4 6 405 421 1957
- 5 M SELIGMANN Rapport entre les constituants leucocytaires et les constituants du sérum étudiés par des méthodes immunochimiques in *Protides of Biological Fluids* Elsevier Amsterdam 1958
- 6 M SELIGMANN Etudes immunologiques sur le lupus érythémateux d'Amérique *Rev Franc Etudes Clin Biol* 3 558 584 1958

STUDIES ON EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS (*)

by

Robert A. GOOD and Richard M. CONDIE

(From the Pediatric Research Laboratories of the Variety Club Heart Hospital
University of Minnesota)

Much recent interest has centered around a group of clinical and experimental diseases the etiology and the pathogenesis of which are thought to involve auto allergic mechanisms. Among these diseases may be included experimental allergic encephalomyelitis a disease simulating in many pathological features postvaccinal and postinfectious encephalomyelitis in man (1-4). The auto allergic hypothesis has also been invoked to explain the occurrence of acquired hemolytic anemia (5), essential thrombocytopenic purpura (6), certain acquired neutropenias (7), infectious polyneuritis (8), the Guillain Barre Syndrome (9), sympathetic ophthalmia (12-13), phacoanaphylactic endophthalmitis (10-11), aspermatogenesis (14) and thyroiditis (15). In each of these instances substantial evidence often through the agency of a workable experimental model has been brought forward indicating that the basis of the disease rests upon an auto allergic mechanism. In none of them save autoimmune hemolytic anemia of man (16-18) has the operation of an autoimmune process been proved. However the apparent demonstration of the operation of autoimmune processes in experimental and clinical disease has led to implication of auto allergic hypothesis concerning the etiology and pathogenesis of numerous other poorly understood diseases of man. Included in this latter group are such problems as rheumatic fever, rheumatoid arthritis, chronic nephritis, cirrhosis of the liver, lupus erythematosus and other collagen diseases (19).

Consequently it is our view that the value of experimental allergic encephalomyelitis to medical science lies both in its usefulness as a model for studying demyelinating and inflammatory processes within the central nervous system and also perhaps more importantly as a model for studying the nature of autoimmune disease in general (20).

(*) Aided by grants from the U. S. P. H. S. American Heart Association, Minnesota Division of the American Cancer Society and Minnesota Heart Association.

This experimental disease (EAE) has been the subject of intensive investigation for more than 20 years. Today EAE is under investigation in numerous laboratories and progress is being made toward the elucidation of the etiologic agent and in characterizing the pathogenetic mechanism. Although demyelination occurs as a regular concomitant of this disease which is expressed in greater or lesser degree in all experimental animals studied it is our view that when demyelination does occur in this disease it is only one component of a general host reaction initiated by parenteral administration of central nervous tissue. In the development of EAE it is the reaction of the host to the encephalitogenic agent in nervous tissue which must be emphasized. It is this specific reaction to homologous, heterologous or even autologous nervous tissue which leads to inflammation, demyelination and clinical disease.

It is the purpose of this report to review briefly the history of this experimental disease, review the evidence indicating its allergic nature, review studies indicating the nature of the encephalitogenic material and its location within the central nervous system, to describe methods found effective in preventing or altering the course of EAE, to describe the sequence of changes in lymphoid tissue preceding development of the disease, to define the early pathological changes in the central nervous tissue as revealed by study with both light and electron microscope and finally to describe studies using autotransplants of lymphoid tissue into the brain which we interpret to support the view that there exists an antigen in brain tissue which provokes a response in autologous mesenchymal tissue.

HISTORICAL REVIEW

The earliest observations of acute allergic encephalomyelitis were probably made in man consequent to efforts to immunize against rabies with vaccines of normal nervous tissue. That disseminated encephalomyelitis occurred after injection of animals with suspensions of normal brain (1) and paralytic episodes occasionally occurred in animals receiving repeated injections of normal nervous tissue (26, 27). Horrischoner and Schweinberg (28) concluded from a review of the literature together with their own observations that injection of normal nervous tissue in rabbits occasionally produced a disease strikingly similar to post immunization paralysis occurring after anti rabies treatment.

The lack of reproducibility of this model (29), the failure often to replicate the disease produced from known parasitic infections (30) detracted from the significance attached to these observations. However, the recognition that acute disseminated encephalomyelitis featured by perivascular and perivenular demyelination occasionally followed acute exanthematous diseases (31) and smallpox vaccination (32, 33) provoked Rivers et al (13) to compare pathological features of vaccinal infection in monkeys and acute disseminated encephalomyelitis in man. They concluded that vaccinal encephalomyelitis was different morphologically from acute disseminated

encephalomyelitis. These authors then showed that repeated injections of normal brain tissue over a period of many months resulted in the development of disseminated encephalomyelitis with perivascular demyelination. Rivers and Schwentker (34) repeated the studies and reported that injections of nervous tissue emulsions and extracts over a long period regularly produced pathologic changes in the nervous system of monkeys accompanied by demyelination. They concluded that their observations represented the experimental counterpart of the central nervous system accidents occurring during Pasteur anti-rabic treatment. Their studies appeared to establish that foreign nervous tissue was the etiologic agent in the disease under study.

These observations confirmed by Ferraro and Jervis (35) required numerous injections of brain tissue over a prolonged period and the experimental model was too unwieldy for general use. However, I. Morgan (36) and Habat Wolf and Bezer (37) independently and simultaneously found that acute disseminated encephalomyelitis could regularly be produced with but a single injection of brain tissue incorporated in the adjuvants of Freund and McDermott (38). Further, the incubation period for the experimental disease was reduced from many months to a period of less than 30 days. Confirmation of these important observations was immediate and in a short time this experimental encephalopathy had been extended to the guinea pig (39), rabbit (40), dog (41), mouse (42), rat (43) and cat (44).

Extensive pathological studies have been carried out on animals developing central nervous system disease following injection of central nervous tissue in adjuvants. Although considerable variation has been observed from animal to animal and laboratory to laboratory, the lesions generally described have included meningeal inflammation and thickening, perivascular and diffuse inflammatory reactions scattered throughout the central nervous tissue, more prominent around capillaries and small veins, histiocytic and plasma cell accumulation, giant cell formation, hemorrhagic necrosis and demyelination (1, 35).

ROLE OF ALLERGY IN EAE

In spite of intensive investigation of this readily reproducible laboratory model, the exact etiology and pathogenetic mechanism have not been established. Accumulated data support the view that an immunologic response or allergic reaction is responsible for the development of this experimental disease. These observations may be summarized as follows:

1. Repeated parenteral injections of suspensions of brain tissue are required for production of the experimental model (33-35); no untoward reaction follows immediately or soon after an initial injection of nervous tissue. Instead, an initial delay after injections of nervous tissue exists during which it is presumed that an allergic reaction occurs and the disease begins as a violent, widely distributed, rapidly progressive inflammatory and demyelinating process anatomically related to the location of capillaries and venules of the central nervous system.

2. The encephalomyelitis is specifically induced by injection of central nervous tissue and cannot be produced by injections of emulsions of other organs and tissue.

3 No bacterial or virus agent to account for the inflammatory pathology can be isolated from the central nervous tissues during periods of active disease (34 37 39 48)

4 The intra dermal route of administration of antigen generally results in greater production of antibody and greater tendency to develop hypersensitivity than does the subcutaneous intra peritoneal or intravenous route of injection (47) In rabbit guinea pig and rat (43 51 51) the intradermal route has resulted in maximal incidence of disseminated encephalomyelitis

5 The use of the immunological adjuvants of Freund not only accelerates the development of encephalomyelitis but markedly increases the incidence of the disease in all species studied

6 The time interval following injection of brain adjuvant emulsion and the subsequent development of disseminated encephalomyelitis in 4 weeks a period optimal for production of antibody or development of hypersensitivity (52 53)

7 Immunologically mature animals must be employed in order to obtain a high incidence of disease (54 56)

8 The development of cutaneous allergy of the delayed type is associated with the development of disseminated encephalitis (57 58)

9 Heterologous homologous and autologous nervous tissue components are antigenic since it has been shown that circulating antibodies may be produced following parenteral injection of brain adjuvant emulsions (59 60) The antibodies thus far studied however have nothing to do with the development of the disease (61)

10 The cellularity of the inflammatory process in the brain and spinal cord has been likened to that observed with immunological reactions in other tissues (43) for example the Arthus reaction in connective tissue (62, 63)

11 Prevention of EAE has been achieved by a number of agents capable of preventing allergic reactions or inhibiting the immune response (48 64 65)

12 Passive transfer of the encephalitogenic factor has been achieved employing the technique of parabiotic union in rats

Although absolute proof is not yet available it appears to most workers that the best working hypothesis is that experimental disseminated encephalomyelitis has an immunological basis. Detracting from the abundant indirect evidence indicating that disseminated encephalomyelitis is an allergic disease have been the repeated failures to passively transfer the disease with serum peripheral cells or lymphoid cells. However the observations of Lipton and Freund (66) indicate that passive transfer of the disease can be achieved by parabiosis

Considerable discussion has centered around the type of allergy involved in development of EAE however no clear evidence has been brought forward establishing whether the central nervous system disorder is due to circulating antibody delayed allergy, wheal and erythema type allergy — a combination of these or possibly another as yet unrecognized allergic reaction are not involved

THE NATURE OF THE ENCEPHALITOGENIC FACTOR

It is clear from available evidence that the encephalitogenic factor is present in the central nervous system and less regularly in the peripheral nervous system (36 65 67). Peripheral nervous tissue adjuvant emulsions produce central nervous system disease in the guinea pig but not in monkeys rabbits or mice. To the contrary rabbits and mice develop an experimental allergic neuritis when injected with emulsions containing peripheral nervous tissue. Extensive injections of emulsions of other organs and tissues fail to produce either encephalitis or neuritis in guinea pigs rabbits or monkeys (8 9).

Considerable evidence indicates that the antigen is located primarily in the white matter (36 65 68). Although efforts to isolate and identify the encephalitogenic agent have been largely unsuccessful it is of interest that reports of progress in identifying the antigen have appeared. First it has been reported by Olinsky et al (69) that certain proteolipid fractions (70) contain the antigen. However Waksman (71) has pointed out that none of these fractions is more active than crude nervous tissue. In addition a preliminary report by Kies et al (72) suggests that an electrophoretic and ultracentrifugally homogeneous collagen like protein from the brain has a high degree of encephalitogenic activity. However these studies also contain a discouraging note namely that whole spinal cord antigen regularly produces a higher incidence of maximal disease than do the highest effective concentrations of the mucoprotein antigen. It is because of the controversy existing with respect to the effectiveness of the purified antigens that we have chosen to use whole spinal cord emulsified in the complete adjuvant of Freund as the antigen in all of our experiments.

PREVENTION OF EAE

The first demonstration that EAE could be prevented was presented by Good et al (48) who found that both very large doses of salicylates and salicylates combined with PAMA would prevent the development of the disease in guinea pigs. No therapeutic effect was demonstrated. Subsequently ACTH and cortisone (65 73 74) were also found to be preventive. In most of the studies no therapeutic effect could be demonstrated. However Gammon and Dilworth (75) giving large doses of corticotrophin within 24 hours after the onset of paralysis were able to show a striking therapeutic effect on the disease in guinea pigs. These experimental studies have been interpreted as a basis for use of these drugs in treating non infectious acute disseminated encephalopathies in man. The most impressive of these studies is a report by Allen (76) whose uncontrolled observations suggest that adrenal steroid therapy is beneficial in treatment of postmeasles encephalitis.

Freund and Lapton (77) observed that the local inflammatory reaction at the skin site is not essential to the development of the experimental disease when they excised the antigen depot in the skin as early as three

hours after injection and did not prevent the development of disease. This observation might be interpreted to indicate that the intradermal route is of importance in development of the disease not because of any inter reactions of antigen with skin or because of the local inflammation induced in skin but more likely because an intracutaneous injection is in reality an intralymphatic injection (78) and the process essential to development of the disease occurs in the lymph nodes or lymphatics of the body.

EXPERIMENTAL RESULTS

All of our studies were carried out in either mature guinea pigs of the Hartley strain or in mature albino hybrid rabbits weighing 2.5 to 3 kilograms. The antigen used was prepared from whole rabbit or bovine spinal cords emulsified in a modification of the adjuvants of Freund and McDermott. The antigen emulsions were injected into the pads of the hind feet of the rabbits and intracutaneously in the guinea pigs. The majority of animals developing neurological disease showed signs and symptoms within 20 days following spinal cord adjuvant injection and the great majority of animals dying of the disease had died within 30 days. Therefore most experiments were terminated 30 days following the intradermal injection of encephalitogenic material. Although paralysis was often the predominant manifestation most of the involved rabbits showed signs and symptoms of encephalitis as well. Histological studies were regularly carried out using H and E staining of formalin fixed material and methyl green pyronine staining of alcohol fixed tissue.

PREVENTION OF EAE BY INJECTION OF AQUEOUS SUSPENSIONS OF BRAIN

In an effort to prevent EAE by classical desensitization daily subcutaneous injections of 50 milligrams of homologous spinal cord in saline beginning on the day of injection of brain adjuvant emulsion and continuing for 20 days did not interfere with the development of EAE. For example 91 % of the group being desensitized developed paralysis whereas neurological signs were observed in only 75 % of controls. However the mortality in the treated group was somewhat lower than that in the control group 27 % vs 41 %. This observation suggested that perhaps pretreatment with homologous central nervous tissue over a prolonged period might prove more effective than the relatively brief series of injections of saline suspensions of spinal cord as used in these experiments.

Prior attempts to prevent development of EAE by pretreatment with aqueous suspensions of brain tissue had failed (79). However some protection was demonstrated by pretreatment with emulsions of brain tissue in oil without the tubercle bacilli (80). In this study rabbits in the experimental group received two courses of immunization with saline suspensions of spinal cord. In each course 80-100 milligrams of spinal cord

were administered in each of four subcutaneous sites at weekly intervals. A rest period of approximately two months separated the two courses. Thus each rabbit was given a total of 25 grams of spinal cord suspended in saline. To control a non specific effect of a depot containing large quantities of nervous tissue another group of rabbits received a single subcutaneous injection of 24 grams of fresh rabbit cord in saline on the day the nervous tissue adjuvant was injected. Previously untreated controls were also included. In the animals of group I which had received two prior courses of the saline emulsion of spinal cord symptoms of disease developed in only 12 % whereas in the untreated group 80 % developed nervous system disease. Furthermore the degree of paralysis in the rabbits of the pretreated group was minimal whereas in the control animals the disease was severe with clear cut paralysis and encephalitis. In addition to the reduction in incidence of paralysis pretreatment provided complete protection from mortality. The subcutaneous depot of the homologous antigen injected at the time of spinal cord adjuvant injection was not protective since more than 90 % developed paralysis.

Similar protection was afforded by pretreatment provided by prior injections of homologous nervous tissue when heterologous nervous tissue was employed with adjuvant as the encephalitogenic mixture. These observations are interpreted as further indirect evidence that the compound involved in production of EAE is organ and not species specific.

The protection afforded against the development of EAE could not be passively transferred when serum from immune animals was injected repeatedly by up to a total dose of 70 cc of serum in each rabbit.

This method of preventing disseminated encephalitis shares with previously reported techniques a lack of therapeutic value. Pretreatment with homologous nervous tissue appears to alter the initial reaction of the host to injection of the disease producing emulsion. The mechanism of this protection is not yet understood. The possibility that it is due to blocking antibody although not ruled out by these studies is rendered less likely by the failure of passive transfer. Other biological phenomena must be considered. For example immunological paralysis of the type produced by Felton (81) with pneumococcal polysaccharides might account for the results observed. The studies of Johnson et al (82) in adult rabbits, Dixon and Maurer (83) in irradiated rabbits, Canader and Dubert (84) and Smith and Bridges (85) with protein antigens in newborn rabbits indicate that this is not a phenomenon peculiar to pneumococcal polysaccharides and mice. It would instead appear to have broad biologic expressivity. The mechanism operating in this type of immunological paralysis namely failure of antibody formation while antigen remains in the tissues may be comparable to the phenomenon observed when large quantities of nervous tissue are injected repeatedly prior to the production of EAE by nervous tissue with adjuvants. It is possible that a similar mechanism accounts for abrogation of tumor immunity by injections of devitalized tissues and prolongation of skin homografts by prior intravenous injections of suspensions of living epidermal cells to the prospective recipients. Whatever its mechanism this striking protective effect of prior injections of brain tissue in saline suspension deserves further study.

PROTECTIVE EFFECT OF REMOVAL OF THE REGIONAL LYMPH NODE ON THE DEVELOPMENT OF EAE

Preliminary studies revealed that the intradermal injection of the encephalitogenic emulsion was followed within seconds by the appearance of emulsion in the afferent lymphatics and the deposition of the antigenic emulsion in the lymph nodes. Serial histological studies of the changes occurring in regional lymph nodes revealed a succession of events deserving further study and analysis. The changes already defined include the initial appearance of an antigenic emulsion in the node by direct lymphatic transport within a few minutes after injection into the skin, development of an acute cellular inflammatory process, proliferation of reticulum cells and development of macrophages, development of a striking plasmacytosis, intense follicle formation, production and release into the lymph and circulation of many basophilic lymphocytes, subsequent granuloma and epithelioid cell formation and finally resurgence of acute inflammation and polymorphonuclear infiltration just prior to the development of encephalomyelitis. Finally it was found that EAE could be produced in high incidence in rabbits by direct injections of spinal cord adjuvant emulsions into the lymphatic vessels or directly into the popliteal lymph nodes, whereas comparable subcutaneous, intraperitoneal and intravenous injections of the same material led to a low incidence of the disease.

On the basis of these observations together with the finding of Freund and Lipton (77) that removal of the site of injection in the skin did not prevent the development of disseminated encephalomyelitis, it was decided that critical information concerning the role of regional lymphatics might be obtained by excision of the regional nodes at varying intervals following an intradermal injection of adjuvant spinal cord emulsion.

To our surprise in these experiments excision of the regional nodes 5 minutes, 30 minutes, 48 hours, 5, 9 and 12 days after intradermal injection of antigen reduced markedly the incidence of subsequent encephalomyelitis and delayed the time of onset of the disease in those animals in which it did occur. We interpret these observations as an indication that the regional lymph node participates directly in the pathogenesis of EAE and indeed plays an essential role in the process in most animals.

Further support for this view was obtained in experiments which showed that x irradiation given to the popliteal nodes prior to injection of antigen but not following injection provided similar protection against the development of the disease.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN CENTRAL NERVE FIBERS IN EAE

The pathological picture of EAE has been extensively studied by numerous investigators. Essentially the pathologic picture comprises multiple foci of myelin degeneration and perivascular, particularly perivenular, exudation of inflammatory cells, lymphocytes, histiocytes and

plasma cells in the central nervous system parenchyma and meninges. In this study thin sections of white matter from the central nervous system of guinea pigs developing EAE have been studied to determine the nature of early changes in central nervous system ultrastructure associated with the disease. Among the earliest changes observable are those occurring in the mitochondria of the nerve fibers. There occur projections of the external limiting membranes, disruption and disintegration of cristae followed by vacuolation of the mitochondria. This process is associated with a marked increase in the number of mitochondria within the nerve fibers. Indeed it is not unusual to find a single nerve fiber on oblique section containing 10-15 mitochondria. Following the initial alteration in the outer membrane of the mitochondria clumping and coagulation of neurofibrillae becomes evident. These clumps may become adherent either to the inner surface of the myelin sheath or to the abnormal mitochondria. It is to be noted that the striking changes in the mitochondria occurred at an early stage while the myelin sheath with its characteristic lamellar ultrastructure remained intact.

REACTION OF AUTOGENOUS LYMPHOID TISSUE IN THE BRAIN

Extensive investigations in our laboratory as well as in Kabat's laboratory have shown that in the rabbit, guinea pig and monkey EAE may be produced by the parenteral injection of autogenous brain tissue in adjuvants. In these experiments the brain tissue was obtained by surgical excision prior to injection. These observations have been interpreted to indicate that animals are indeed capable of developing immunological reactions to components of their own tissues. It is possible however that the brain components thus injected are not native but altered in some way during preparation of the brain adjuvant mixture. To investigate this aspect further autologous lymph nodes were implanted in brains of rabbits through trocars inserted into the brain through the orbit. Lymphoid tissue thus implanted survived up to 4 months. Both nodular and diffuse lymphatic tissue were present. At the center of the implant the nodal reticulum could be recognized as a large open meshwork of pale staining cells. Remnants of trabeculae were also seen. Along the pathway to the implant in the brain occurred a typical glial scar without evidence of lymphatic cell accumulation. At the periphery of the implant where contact between implant and brain tissue occurred accumulations of plasma cells and macrophages were observed. Adjacent to the area of contact an intermediate zone of gliosis, neurone destruction and vascularization was present. Weigert stains revealed demyelination. The latter often extended significantly beyond the zone of puncture into areas of otherwise healthy brain tissue.

We interpret these observations to indicate that lymphoid tissue transplants will survive for long periods in the brain. Further they represent morphological evidence that implanted lymphoid tissue reacts immunologically against a constituent in brain tissue.

PROTECTIVE EFFECT OF REMOVAL OF THE REGIONAL LYMPH NODE ON THE DEVELOPMENT OF EAE

Preliminary studies revealed that the intradermal injection of the encephalitogenic emulsion was followed within seconds by the appearance of emulsion in the afferent lymphatics and the deposition of the antigenic emulsion in the lymph nodes. Serial histological studies of the changes occurring in regional lymph nodes revealed a succession of events deserving further study and analysis. The changes already defined include the initial appearance of an antigenic emulsion in the node by direct lymphatic transport within a few minutes after injection into the skin, development of an acute cellular inflammatory process, proliferation of reticulum cells and development of macrophages, development of a striking plasmacytosis, intense follicle formation, production and release into the lymph and circulation of many basophilic lymphocytes, subsequent granuloma and epithelioid cell formation and finally resurgence of acute inflammation and polymorphonuclear infiltration just prior to the development of encephalomyelitis. Finally it was found that EAE could be produced in high incidence in rabbits by direct injections of spinal cord adjuvant emulsions into the lymphatic vessels or directly into the popliteal lymph nodes, whereas comparable subcutaneous, intraperitoneal and intravenous injections of the same material led to a low incidence of the disease.

On the basis of these observations together with the finding of Freund and Lipton (77) that removal of the site of injection in the skin did not prevent the development of disseminated encephalomyelitis, it was decided that critical information concerning the role of regional lymphatics might be obtained by excision of the regional nodes at varying intervals following an intradermal injection of adjuvant spinal cord emulsion.

To our surprise in these experiments excision of the regional nodes 5 minutes, 30 minutes, 48 hours, 5, 9 and 12 days after intradermal injection of antigen reduced markedly the incidence of subsequent encephalomyelitis and delayed the time of onset of the disease in those animals in which it did occur. We interpret these observations as an indication that the regional lymph node participates directly in the pathogenesis of EAE and indeed plays an essential role in the process in most animals.

Further support for this view was obtained in experiments which showed that λ irradiation given to the popliteal nodes prior to injection of antigen but not following injection provided similar protection against the development of the disease.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN CENTRAL NERVE FIBERS IN EAE

The pathological picture of EAE has been extensively studied by numerous investigators. Essentially the pathologic picture comprises multiple foci of myelin degeneration and perivascular particularly perivenular, exudation of inflammatory cells, lymphocytes, histiocytes and

rabbits. A high degree of protection against subsequent development of encephalomyelitis was obtained following repeated injections of saline extracts of brain tissue over a four months period. This effect could not be attributed to the depot of antigen or desensitization in the classical sense. Extensive attempts to demonstrate the existence of a blocking antibody to explain this observation have been unsuccessful.

Although prior studies of Lipton and Freund indicate that the site of injection of brain adjuvant emulsion in the skin can be surgically incised without interfering with the development of encephalomyelitis, we have demonstrated that removal of the regional lymph node at any time between the injection of the brain adjuvant emulsion and development of encephalitis prevents the development of the disease.

Serial studies of the changes occurring in regional lymph nodes reveal a succession of events deserving further study and analysis. The changes already defined include the initial appearance of the antigenic emulsion in the node by direct lymphatic transport within a few minutes after injection into the skin, development of an acute cellular inflammatory process, proliferation of reticulum cells and macrophages, development of striking plasmacytosis, intense follicle formation, production and release into the lymph and circulation of many basophilic lymphocytes, granuloma formation and finally resurgence of acute inflammation and polymorphonuclear infiltration just prior to the development of disseminated encephalomyelitis. Removal of the regional lymph nodes at any of these stages and the consequent interruption of their succession prevents the occurrence of central nervous system disease. Furthermore intensive x irradiation applied to the node prior to but not following injection of brain and adjuvant interrupts the sequence described and prevents the development of encephalomyelitis.

Study of the early lesion in the brain and spinal cord reveals perivascular inflammation, demyelination and accumulation of mononuclear cells and many plasma cells in all species thus far studied. The role of the plasma cell in antibody production indicates that antibody is being formed locally in the brain during the early phases of this disease.

Employment of the electron microscope to study ultra thin sections showed that among the earliest changes to be observed in the brain and spinal cord in EAE are those occurring in the mitochondria of the nerve processes of myelinated fibers. This process appears first to consist of a marked increase in number of mitochondria followed by projections of outer limiting membranes, disruption and disintegration of cristae and subsequent vacuolization and swelling of these organelles. Although these changes occur while the myelin sheath remains intact, they are succeeded by demyelination.

Finally, we have transferred autologous lymph node tissue to the brain where it has survived up to four months. The plasmacytic reaction of the surviving lymphoid tissue to the surrounding brain suggests that lymphoid tissue even within the same host may identify the brain tissue as tissue containing a foreign antigen and react to it with allergic inflammation.

RESUME

Bien que l'encéphalomyélite diffuse expérimentale ait fait l'objet depuis vingt ans d'études poussées il reste encore beaucoup à apprendre sur sa nature sa pathogénie et sa relation avec les maladies humaines.

La pathologie comparée suggère la ressemblance de cette maladie avec les syndromes post infectieux l'encéphalomyélite post vaccinale ou les autres affections inflammatoires et démyélinisantes chez l'homme.

L'encéphalomyélite diffuse expérimentale présente pour la science médicale le fait qu'elle est une maladie d'un type permettant d'étudier par analogie les processus inflammatoires et démyélinisants du système nerveux central ainsi la nature des maladies auto immunisantes en général.

L'opinion selon laquelle cette maladie expérimentalement provoquée a pour causes des réactions allergiques ou immunologiques est appuyée sur de solides constatations expérimentales.

Bien que les preuves manquent encore la plupart des expérimentateurs attribuent une base immunologique à l'encéphalomyélite disséminée. Le fait que la maladie a été dénommée encéphalomyélite allergique expérimentale (E.A.L.) par de nombreux biologistes montre qu'il s'agit d'une opinion répandue.

Les données dont nous disposons font supposer que l'agent encéphalitogène est localisé dans la myéline des tissus du système nerveux central.

À titre d'exemple nous dirons :

1° La présence de la substance active dans les tissus du système nerveux est certaine elle est spécifique pour l'organe mais non pas pour l'espèce.

2° Sa présence dans la matière blanche a été démontrée.

3° La myéline ainsi que l'activité encéphalitogénique est absente dans le cerveau du fœtus et du nouveau né du lapin.

4° L'apparition de l'activité encéphalitogénique est en corrélation directe avec le processus de myélinisation.

Des essais faits pour isoler et identifier l'agent encéphalitogène n'ont pas réussi cependant des indications concernant le rôle de certaines fractions lipoprotidiques d'une protéine du type collagène présentes dans le cerveau sont très encourageantes. Toutefois à cause du caractère encore discuté et mal défini de la fraction antigénique nous nous sommes servis au cours de toutes nos expériences de moelles épineuses entières émulsionnées dans de l'adjuvant de Freund complet.

Dans nos laboratoires aussi bien que pour tous ceux qui les ont expérimentés les traitements par salicylates la moutarde à l'azote les rayons X et les stéroïdes surrénaux appliqués pour arrêter le développement de l'E.A.E. ont donné des résultats plus ou moins positifs.

Bien qu'une étude récente d'Allen signale les résultats satisfaisants obtenus par des traitements avec des corticoïdes dans des cas d'encéphalomyélite après la rougeole chez l'homme une étude accompagnée de doubles tests se recoupant semble cependant désirable.

À la suite des observations de Ferrero (et Coll.) ayant montré que des injections parentérales préalables de suspensions de tissu cérébral complet

et sans adjuvant atténuent les manifestations de l'EAE provoquée chez des cobayes par des injections d'émulsions cérébrales sans adjuvant. Des expériences ont été entreprises dans notre laboratoire sur des lapins mais avec une période d'« immunisation » plus longue.

Par des injections répétées d'extrait salin de tissu cérébral nous avons obtenu un degré de protection élevé à l'égard du développement de la maladie. Cet effet ne peut être attribué au dépôt de l'antigène ou à un phénomène classique de désensibilisation. Des expériences étendues et poussées ont été faites sans succès pour expliquer ces observations par la présence d'un anticorps bloquant.

Bien que de précédentes études de Lipton et Freund aient montré que l'ablation chirurgicale de la région où fut pratiquée l'injection de la substance cérébrale avec l'adjuvant n'influe nullement sur l'évolution de la maladie, nous avons pu démontrer que l'ablation des ganglions lymphatiques voisins du lieu d'injection pratiquée à n'importe quel moment entre l'injection de la substance cérébrale avec l'adjuvant et l'apparition des symptômes d'encephalomyélite arrêtait le développement de la maladie.

Nous avons étudié en série les modifications qui se produisent dans les ganglions lymphatiques voisins du lieu d'injection, ce qui nous a permis de noter une succession de phénomènes méritant d'être étudiés et analysés par la suite.

Les modifications en question comportent l'apparition dans le ganglion par transfert lymphatique direct quelques minutes après l'injection sous-cutanée de l'émulsion antigénique d'un processus inflammatoire cellulaire aigu d'une prolifération des cellules réticulaires et macrophages de plasmocytose caractéristique d'une formation intense de follicules de la formation et de la libération dans la lymphe de nombreux lymphocytes basophiles de la formation de granulomes et pour finir d'une nouvelle poussée inflammatoire aiguë avec infiltration polynucléaire. Tous ces symptômes font leur apparition immédiatement avant que ne se déclare l'encephalomyélite diffuse.

L'ablation des ganglions pratiquée à l'un quelconque de ces stades, en interrompt la séquence et empêche l'apparition de cette maladie du système nerveux central.

De plus l'irradiation des ganglions par les rayons X interrompt elle aussi la séquence des phénomènes que nous venons de décrire et empêche le développement de la maladie, mais seulement dans le cas où le traitement par rayons X a précédé l'injection.

L'examen de lésions récentes du cerveau et de la moelle épinière a révélé une inflammation péricapillaire, une accumulation de cellules mononucléaires et de cellules plasmocytaires chez toutes les espèces animales étudiées.

Le rôle des plasmocytes dans la formation des anticorps indique qu'il y a formation locale d'anticorps dans le cerveau pendant les premières phases de la maladie.

Après l'examen au microscope électronique de sections ultra minces nous avons noté que pour l'EAE les premières modifications à apparaître sont celles qui intéressent les mitochondries et le processus nerveux des fibres myélinisées.

Ce processus semble tout d'abord consister dans une augmentation marquée des mitochondries suivie de la projection des membranes limitantes

externes de l'éclatement et de la désintégration des « christs » ainsi que de la vacuolisation et le gonflement de ces structures. Bien qu'au moment où se produisent ces modifications l'enveloppe de la myéline reste intacte elles sont suivies ultérieurement de la démyélinisation.

Finalement nous avons transféré dans le cerveau du tissu ganglionnaire lymphatique autologue qui y a survécu jusqu'à quatre mois.

La réaction plasmocytaire de ce tissu lymphatique survivant dans le tissu cérébral donne à penser que le tissu lymphatique même chez le même hôte peut reconnaître dans le tissu cérébral un antigène étranger auquel il réagit sous la forme d'une « inflammation allergique ».

ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl in den letzten 20 Jahren die experimentelle disseminierte Encephalomyelitis weitgehend erforscht wurde blieb doch vieles bezüglich ihrer Natur Pathogenese und Beziehung zur menschlichen Erkrankung zu klären. Die vergleichende Pathologie vermutet eine Ähnlichkeit zwischen dieser experimentellen Erkrankung und der nach Infektionen oder nach einer Vaccination auftretenden Encephalomyelitis und gewissen anderen demyelinisierenden und entzündlichen Erkrankungen des Menschen. Der Wert einer experimentellen disseminierten Encephalomyelitis für die medizinische Forschung liegt in ihrer Brauchbarkeit als Modell zum Studium von demyelinisierenden und entzündlichen Prozessen im Zentralnervensystem sowie auch als Modell die Natur von autoimmunen Erkrankungen im allgemeinen zu studieren.

Die gewonnenen Daten stützen die Ansicht dass für die Entwicklung dieser experimentellen Erkrankung eine immunologische Antwortreaktion oder allergische Reaktion verantwortlich sei. Obgleich ein gültiger Beweis noch nicht erbracht ist, scheint den meisten Untersuchern als beste Arbeitshypothese dass die experimentelle disseminierte Encephalomyelitis eine immunologische Basis hat. Dass diese Ansicht weit verbreitet ist spiegelt sich in der Tatsache wieder dass diese Erkrankung von vielen Untersuchern als experimentelle allergische Encephalomyelitis (EAE) benannt wurde.

ist organ— aber nicht artspezifisch

2° Die Lokalisation innerhalb der weissen Hirnsubstanz konnte gezeigt werden

3° Beide Myelin und encephalitiserzeugende Fähigkeit sind nur mangelhaft im Hirn des fetalen oder neugeborenen Kaninchens vorhanden

4° Das Auftreten der encephalitiserzeugenden Fähigkeit steht in deutlicher Wechselbeziehung mit dem Myelinisierungsprozess

Versuche dieses encephalitiserzeugende Agens zu isolieren und identifizieren waren erfolglos obwohl die Studien ermutigten gewisse proteolytische Fraktionen und ein collagen ähnliches Protein im Gehirn damit in Zusammenhang zu bringen. Wegen der Gegensätze und Verwirrung bezüglich der Antigenfraktionen entschlossen wir uns jedoch, in all unseren

Experimenten ganzes im kompletten Adjuvans ein nach Freund emulgiertes Rückenmark als Antigen zu verwenden.

Versuche das Auftreten einer EAE durch Behandlung mit Salicylaten N. Lost Röntgenbestrahlung und Nebennierensteroiden zu verhüten sind mehr oder minder erfolgreich in unserem und in anderen Laboratorien angestellt worden. Obgleich Allen in einer neuen Arbeit vermutet dass eine Behandlung einer beim Menschen nach Masern auftretenden Encephalomyelitis mit Nebennierensteroiden von signifikantem Erfolg sei scheint doch Kontrolle im doppelten Blindversuch angezeigt.

Die Beobachtungen von Ferraro et al. dass vorhergehende parenterale Injektionen einer Hirngewebe suspension ohne das komplette immunologische Adjuvans bei Meerschweinchen die Erkrankungs-möglichkeit an Encephalomyelitis bei folgenden Injektionen von Gehirn Adjuvans Emulsionen herabsetzten regten eine Versuchsreihe in unserem Laboratorium an in der wir eine etwas längere Immunisierungsperiode bei Kaninchen verwendeten. Nachuber eine Periode von 4 Monaten wiederholt verabreichten Injektionen von Salzextrakten aus Hirngewebe erzielten wir hochgradigen Schutz gegen ein späteres Auftreten einer Encephalomyelitis. Dieser Effekt konnte weder dem Antigendepot noch einer Desensibilisierung im klassischen Sinne zugeschrieben werden. Ausgedehnte Versuche die Existenz eines blockierenden Antikörpers zur Erklärung dieser Beobachtung nachzuweisen waren erfolglos.

Obwohl frühere Studien von Lipton und Freund zeigen dass die Injektionsstelle einer Gehirn Adjuvans Emulsion in der Haut chirurgisch inzidiert werden kann ohne störend auf die Entwicklung einer Encephalomyelitis einzuwirken konnten wir nachweisen dass die Entfernung der regionalen Lymphknoten zu jeder Zeit zwischen der Injektion einer Gehirn Adjuvans Emulsion und dem Auftreten der Encephalitis die Entwicklung dieser Erkrankung verhindern kann.

Reihenuntersuchungen der in den regionalen Lymphknoten auftretenden Veränderungen zeigten eine Serie von Erscheinungen die weiteres Studium und Analyse verdienen. Die genau bestimmten Veränderungen ergeben das initiale Erscheinen der auf den Lymphwege herantransportierten Antigen Emulsion im Lymphknoten schon einige Minuten nach der Injektion in die Haut sowie das Auftreten eines zellulären akutentzündlichen Prozesses die Proliferation von Retikulumzellen und Makrophagen das Auftreten einer auffallenden Plasmacytose und intensive Follikelbildung die Bildung und Abgabe an den Lymphstrom und Zirkulation von vielen basophilen Lymphozyten Granulombildung und zuletzt das Auftreten einer akuten Entzündung und polymorphonuklearen Infiltration gerade vor der Bildung einer disseminierten Encephalomyelitis. Die Entfernung der regionalen Lymphknoten in jedem dieser Stadien und folgende Unterbrechung ihrer nachkommenden Reihe verhindern das Erscheinen einer Erkrankung des zentralnervösen Systems. Weiterhin unterbricht intensive Röntgenbestrahlung des Lymphknotens vor der — nicht aber danach — Gehirn Adjuvans Injektion die beschriebene Reihenfolge und verhindert das Auftreten einer Encephalomyelitis.

Studien einer frühen Läsion im Gehirn und Rückenmark zeigten perivaskuläre Inflammation Demyelinisierung und Anhäufung von mononukleären Zellen.

Die Rolle der Plasmazelle im Rahmen der Antikörper Produktion lässt vermuten dass Antikörper lokal im Hirn während der ersten Phasen dieser Erkrankung gebildet werden

Bei Verwendung des Elektronenmikroskopes zum Studium ultradünner Schnitte konnte gezeigt werden dass unter den ersten Veränderungen, die bei EAE im Hirn und Rückenmark beobachtet werden können solche in den Mitochondrien der Nervenfortsätze myelinisierter Fasern sind Dieser Fortsatz scheint zuerst an Zahl bemerkenswert zugenommen Mitochondrien zu enthalten gefolgt von einem Aufwerfen der nach aussen abgrenzenden Membranen Zerreißen, Disintegration und nachfolgend Vakuolisierung und Anschwellen dieser Organellen Obschon diese Veränderungen erscheinen während die Myelinscheiden noch intakt bleiben, sind sie doch von einer Demyelinisierung gefolgt

Schliesslich und endlich haben wir autologes Lymphknotengewebe in das Gehirn übertragen wo es bis zu 4 Monaten überlebte Die gegen das umliegende Gehirn gerichtete plasmazytische Reaktion des überlebenden lymphoiden Gewebes lässt vermuten dass lymphoides Gewebe innerhalb des gleichen Wirtes Gehirngewebe als Fremdanigen enthaltendes Gewebe identifizieren und dagegen mit einer allergischen Inflammation reagieren kann

RESUMEN

Aunque la encefalomiелitis diseminada experimental ha sido muy estudiada en los últimos 20 años queda mucho por averiguar sobre su naturaleza, patogénesis y relación con la enfermedad en el hombre El valor de su estudio reside en su utilidad como modelo de procesos desmielinizantes e inflamatorios del sistema nervioso central y de enfermedad de autoinmunidad

La encefalomiелitis experimental (EAE) con que ha sido designada

El agente causal parece estar contenido en la mielina de los tejidos nerviosos centrales Así por ejemplo

- 1º El material activo presenta especificidad de órgano, pero no de especie
- 2º Se ha demostrado su localización en la sustancia blanca
- 3º Está ausente en el cerebro del feto o del conejo recién nacido
- 4º La actividad corre paralela con el proceso de mielinización

Los intentos de aislar e identificar al agente productor de la encefalomiелitis han fracasado hasta la fecha, aunque algunos estudios sobre ciertas fracciones de proteolípidos y de sustancias colágenas son prometedores Debido a la confusión y controversia existentes a este respecto en todos los ensayos los autores han utilizado médula entera emulsionada con los adyuvantes de Freund

Los ensayos para impedir el desarrollo de la EAE mediante el uso de salicilatos, rayos X y esteroides adrenales han dado resultados más o menos favorables al igual que en manos de otros investigadores

Las observaciones de Ferraro et al en el sentido de que inyecciones por

via parenteral de tejido cerebral sin adyuvantes disminuyen la incidencia de encefalomyelitis provocadas por extractos de cerebro más adyuvantes han sido confirmadas utilizando tiempos de inmunización mas prolongados (cuatro meses) y en conejos en lugar de cobayos. Este efecto no puede ser explicado por depósito de antígeno ni por una desensibilización en el sentido clásico y tampoco se ha podido demostrar la presencia de un anticuerpo bloqueante.

A pesar de los estudios de Lipton y Freund quienes encontraron que el desarrollo de la encefalomyelitis no es modificado si se aísla quirúrgicamente el sitio de la inyección de antígeno más adyuvante los autores han encontrado que la eliminación de los ganglios linfáticos regionales correspondientes impide la evolución de la enfermedad. Las modificaciones que aparecen en estos ganglios incluyen la aparición de la mezcla inyectada por transporte linfático pocos minutos después de la inyección la aparición de un proceso inflamatorio agudo la proliferación de células reticuloendoteliales y de macrófagos intenso desarrollo folicular producción y liberación en la linfa de linfocitos basófilos formación de granuloma y finalmente inflamación aguda e infiltración polimorfonuclear inmediatamente antes de la encefalomyelitis. La extirpación de los ganglios en cualquiera de estas fases interrumpe el proceso y además lo mismo puede obtenerse por irradiación con rayos X antes pero no después de la inyección de antígeno.

El estudio de la lesión producida revela una inflamación perivascular desmielinización y acumulación de células mononucleares y plasmáticas en todas las especies hasta ahora estudiadas. El papel de las células plasmáticas en la producción de anticuerpos indica que el anticuerpo se forma localmente en el cerebro durante la primera fase de la enfermedad.

El uso del microscopio electrónico demuestra que entre las primeras modificaciones observadas en el cerebro y la médula en la EAE están aquellas que tienen lugar en el mitocondrio que se verifican inmediatamente antes de la desmielinización.

Los autores se refieren finalmente al trasplante de ganglios al cerebro con supervivencia de hasta cuatro meses y a las reacciones observadas en tal caso que sugieren que el tejido linfático aun del mismo individuo identifica en el cerebro un antígeno extraño ante el cual reacciona con una «inflamación alérgica».

REFERENCES

1. WOLF (A.), KABAT (E. A.) and BEZER (A. E.) *The Pathology of Acute Disseminated Encephalomyelitis Produced Experimentally in the Rhesus Monkey and in Rats* *Blanc to Human Diseases and Neurology and Experimental Neurology* 6: 333 1947.
2. LINTAS (J. R. M.) *Experimental Allergic Encephalomyelitis and Implantation Regeneration Biology of Demyelinating Diseases of Man and Animals* *Brit. Vet. J.* 106: 93 1950.
3. HURST (E. W.) *Experimental Demyelination in Relation to Human and Animal Diseases* *Ann. J. Med.* 52: 547 1952.
4. FINLEY (N. H.) *The Pathology and Pathogenesis of Encephalomyelitis Associated with Varicella and the Exanthemas* In *Multiple Sclerosis and the Demyelinating Diseases* Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis. 28 Baltimore William and Wilkins.

- 5 VALGILAN (J H) *Immunologic Features of Erythrocyte Sensitization I Acquired Hemolytic Disease* Blood 11 1095 1956
- 6 HARRINGTON (W J) MISSICH (V) HOELINGSWORTH (J W) and MOORE (C V) *Demonstration of Thrombogenic factor in Blood of Patients with Thrombogenic Purpura* J Lab and Clin Med 38 1 1951
- 7 MOESCHLIN (S) *Immunological Granulocytopenia and Agranulocytosis* S Aug 26 32 1955
- 8 WAKSMAN (B H) and ADAMS (R D) *Allergic Neuritis An Experimental Disease of Rabbits Induced by the Injection of Peripheral Nervous Tissue and Adjuvants* J Exper Med 102 213
- 9 WAKSMAN (B H) and ADAMS (R D) *A Comparative Study of Experimental Allergic Neuritis in the Rabbit Guinea Pig and Mouse* J Neuropath and Exper Neurol 15 293 1956
- 10 BLURKE (L I) *Production in the Rabbit of Hypersensitive Reactions in Lens Rabbit Muscle and Loric Ragged Extractions by the Action of Streptococcus Toxicus* J Allergy 31 466 1934
- 11 MUELLER (H) *Tierexperimentelle Untersuchungen zur Ophthalmia Pathogenetica* Albrecht von Graefe's Arch Ophthal 153: 1 1952
- 12 COLLINS (R C) *Experimental Studies on Sympathetic Ophthalmia* Am J Ophthalmol 32 1687 1949
- 13 COLLINS (R C) *Further Experimental Studies on Sympathetic Ophthalmia* Am J Ophthalmol 36 Part II 150
- 14 FREUND (S M) LIPTON (M) and THOMPSON (G E) *Aspermatogenesis in the Guinea Pig Induced by Testicular Tissue and Adjuvants* J Exper Med 97 711 1953
- 15 WITBOSKY (E) ROSE (N H) PAINE (J R) and EGAN (R W) *Thyroid Specific Autoantibodies* Ann N Y Acad Sci 69 669 1957
- 16 WIENER (W) BATTEY (D A) CLEIGHORN (T E) MARSON (F G W) and MEYELL (M J) *Serological Findings in a Case of Hemolytic Anemia with Some General Observations on the Pathogenesis of this Syndrome* Brit Med J 2 125 1953
- 17 DACIE (J V) and CATLISH (M) *Specificity of Autoantibodies in Acquired Hemolytic Anemia* J Clin Path 7 18 1954
- 18 VAN LOGHEM (J J) and VAN DER HART (M) *Varieties of Specific Autoantibodies in Acquired Hemolytic Anemia II* Vox Sanguinis 4 129 1954
- 19 CAVELTI (P A) *Autoimmunologic Disease* J Allergy 26 95 1955
- 20 CONDIE (R M) and GOOD (R A) *Experimental Allergic Encephalomyelitis Its Production Prevention and Pathology as Studied by Light and Electron Microscopy* In Korey S R and Neurenberger Progress in Neurobiology 1958 In Press
- 21 GONZALEZ (B D) *Un Caso de Rabia Paralitica Producida por las Inoculaciones Prentinas Curacion* Gaceta Medica Catalana 11 45 1888
- 22 DADDI (G) *Sulle Forme Gauribili della Rabbia Sessipata Nell uomo* Riv Crit di Clin Med 1 465 1900
- 23 TONNI In *Compte Rendu Statistique de l'Institut Antirabique du Caire* cited by Stuart G and KHAKORIAN (K S) *The Neuro-paralytic Accidents in Antirabies Treatment* Liverpool Ann of Trop Med. Parasitology 22 327 1928
- 24 BROUARDEL (G) *Bull de l'Académie de Médecine* 777 1897
- 25 CENTANNI (E) *Sui Prodotti Tossici Secondari nelle Infezioni* Riforma Med. 14 637 1898
- 26 HELLER (O) and BERTARELLI (E) *Beitrag zur Frage der Bildung toxischer Substanzen durch Lysavirus* Central b f Bakt 36 216 1904
- 27 AUJESZKY (A) *Über Immunisierung gegen Gift mit normaler Nervensubstanz* Central blatte fur Bakt 27 5 1900

- 28 KORITSCHONER (R) and SCHWERNBURG (F) *Klinische und experimentelle Beobachtungen über Lahmungen nach Hutschut in jung* Zeitschr f Immunitäts Forschung u Exp Therapie 42 217 1925
- 29 HURST (E W) *The Effect of Injection of Normal Brain Emulsion into Rabbits with Special Reference to the Etiology of the Paralytic Accidents of Anti rabies treatment* J Hyg 32 33 1932
- 30 MCCARTNEY (J E) *Brain Lesions of the Domestic Rabbit* J Exper Med 39 51 1924
- 31 MARSDEN (J P) and HURST (E W) *Acute Perivascular Myelinolysis (acute disseminated encephalomyelitis) in Smallpox* Brain 55 181 1932
- 32 SPIELMEYER (W) *Vergleichend anatomische Betrachtungen über einige Encephalitis den insbesondere über den Typus der Impfencephalitis* Ztschr f Hyg u Infektionskr 113 170 1931
- 33 RIVERS (T M) SPRUNT (B H) and BERRY (G P) *Observations on Attempts to Produce Acute Disseminated Encephalomyelitis in Monkeys* J Exp Med 58 39 1933
- 34 RIVERS (T M) and SCHWENTKER (F F) *Encephalomyelitis Accompanied by Myelin Destruction Experimentally Produced in Monkeys* J Exp Med 61 689 1935
- 35 FERRARO (A.) and JERVIS (G A.) *Experimental Disseminated Encephalopathy in the Monkey* Arch Neurol and Psychiat 43 195 1940
- 36 MORGAN (I) *Allergic Encephalomyelitis in Monkeys in Response to Injection of Normal Monkey Nervous Tissue* J Exp Med 85 131 1947
- 37 KABAT (E A.) WOLF (A.) and BEZER (A E) *The Rapid Production of Acute Disseminated Encephalomyelitis in Rhesus Monkeys by Injection of Heterologous and Homologous Brain Tissue with Adjuvants* J Exp Med 85 117 1947
- 38 FREUND (J) and McDERMOTT (F) *Sensitization to Horse Serum by Means of Adjuvants* Proc Soc Exper Biol and Med 49 598 194
- 39 FREUND (J) STERN (R R) and PISANI (T M) *Isoallergic Encephalomyelitis and Radiculitis in Guinea Pigs after one Injection of Brain and Mycobacteria in water in oil Emulsion* J Immunol 57 179 1947
- 40 MORRISON (L R) *Disseminated Encephalomyelitis Experimentally Produced by Use of Homologous Antigen* Arch Neurol and Psychiat 58 391 1947
- 41 JERVIS (H A) BURKHART (R L) and KOPROWSKI (H) *Demystifying Encephalomyelitis in the Dog Associated with Anti Rabies Vaccination* Am J Hyg 50 14 1949
- 42 OLITSKY (P K) and YAGER (R A) *Experimental Disseminated Encephalomyelitis in White Mice* J Exper Med 90 213 1949
- 43 LIPTON (M M) and FREUND (J) *Allergic Encephalomyelitis in the Rat Induced by the Intracutaneous Injection of Central Nervous System Tissue and Adjuvant* J Immunol 71 98 1953
- 44 PATTERSON (P Y) and BRAND (E D) *Production of Experimental Encephalomyelitis in a New Host the Cat* Fed Proc 16 428 1957
- 45 CANIBELL (B) and GOOD (R A.) *Cytopathology of the Brain and Reticuloendothelial Organs in Allergic Encephalitis in Guinea Pigs* Arch Neurol and Psych 63 298 1950
- 46 PECK (J L) and THOMAS (L) *Failure to Produce Lesions or auto-antibodies in Rabbits by injecting Tissue Extracts* Proc Soc Exp Biol and Med 69 451 1948
- 47 LUNSDEN (C E) *Experimental allergic Encephalomyelitis II On the Nature of the Encephalitogenic Agent* Brain 72 517 1949
- 48 GOOD (R A) CAMPBELL (B) and GOOD (T A) *Prophylactic and Therapeutic Effect of Paraminobenzoic Acid and Sodium Sulfate in Experimental Allergic Encephalomyelitis* Proc Soc 721 341 1949
- 49 ANGEVINE (D M) *A Comparison of Cutaneous Sensitization and Antigenic Formulation in Rabbits Immunized by Intravenous or Intradermal Injection of Indifferent or Hemolytic Streptococci and Pneumococci* J Exp Med 111 57 1941

- 50 WAKSMAN (B H) and MORRISON (I R) *Tuberculin Type Sensitivity to Spinal Cord Antigen in Rabbits with Isoallergic Encephalomyelitis* J Immunol 64 421 1951
- 51 LIPTON (M M) and FREUND (J) *The Efficiency of the Intracutaneous Route of Injection and Susceptibility of the Hartley Strain of Guinea Pig in Experimental Allergic Encephalitis* J Immunol 70 326 1953
- 52 LAWRENCE (H S) *The Delayed Type Allergic Inflammatory Response* Am J Med 20 428 1956
- 53 RAFFET (S) *Bacterial Hypersensitivity* J Allergy 27 199 1956
- 54 ALVORD (F C) *Distribution and Nature of the antigen Responsible for Experimental Meningoencephalomyelitis in the Guinea Pig* Proc Soc Exper Biol and Med 67 495 1948
- 55 KOPELOFF (I M) and KOPELOFF (N) *Neurologic Manifestations in Laboratory Animals Produced by Organ (adjuvant) Emulsion* J Immunol 57 229 194
- 56 CONDIE (R M) and GOOD (R A) *Unpublished observations*
- 57 WAKSMAN (B H) *Further Study of the Skin Reactions in Rabbits with Experimental Allergic Encephalomyelitis. Reactions to Tests with Purified White Matter Fractions. Use of Quantitative Techniques for Evaluating Sensitivity. Production of Sensitization and Disease by Intradermal Injection of Antigen without Adjuvants* J Infect Dis 98 1956
- 58 FISCHEL (E F) KABAT (F A) STOLRA (H C) and BEZER (A E) *The Role of Tubercle Bacilli in Adjuvant Emulsions of Antibody Production to Egg Albumin* J Immunol 69 611 1952
- 59 WITENSKY (F) and STEINFELD (J) *Untersuchungen über spezifische Antigenfunktionen von Organen. Studien über die Augenseite. Zeitschr f Immunitäts Forsch* 58 297 1948
- 60 SCHWENK (F F) and RIVERS (T M) *The Antibody Response of Rabbits to Injections of Emulsions and Extracts of Homologous Brain* J Exp Med 60 55 1954
- 61 THOMAS (L) PATTERSON (P Y) and SMITHWICK (B) *Acute Disseminated Encephalomyelitis Following Immunization with Homologous Brain Extracts. I Studies on the Role of a Circulating Antibody in the Production of the Condition in Dogs* J Exp Med 92 133 1950
- 62 GOOD (R A) *Experimental Allergic Brain Inflammation a Morphological Study* J Neuropath and Exp Neurol 9 78 1950
- 63 GODDARD (J W) *Granuloma a Characteristic Qualitative Change in Focal Anaphylactoid Inflammation* Am J Path 23 943 1947
- 64 KOLB (L C) KARLSON (A G) and GAYRE (G P) *Prevention of Experimental Allergic Encephalomyelitis by Various Agents* Trans Am Neur Assn 77 117 1952
- 65 KABAT (E A) WOLF (A) and BEZER (A E) *Studies in Acute Disseminated Encephalomyelitis Produced Experimentally in Rhesus Monkeys III Effect of Cortisone* J Immunol 68 265 1952
- 66 LIPTON (M M) and FREUND (J) *The Transfer of Experimental Allergic Encephalomyelitis in the Rat by Means of Parabiosis* J Immunol 71 380 1953
- 67 LUMSDEN (C E) *Experimental Allergic Encephalomyelitis* Brain 72 149 1949
- 68 CONDIE (R M) and GOOD (R A) *Unpublished observations*
- 69 OLITSKY (P H) and TAL (C) *Acute Disseminated Encephalomyelitis Produced in Mice by Brain Proteolipids* Proc Soc Exper Biol & Med 79 50 1953
- 70 FOLCH (J) and LEES (M I) *Proteolipids a New Type of Tissue Lipoprotein* J Biol Chem 191 807 1951
- 71 WAKSMAN (B H) PORTER (H) LEES (M D) ADAMS (R D) and FOLCH (J) *A Study of the Chemical Nature of Components of Bovine White Matter Effective in Producing Allergic Encephalomyelitis in the Rabbit* J Exp Med 100 451 1954

- 72 KIES (M W) *Assay of Experimental Allergic Encephalomyelitic Activity in Brain Cord Fractions* Fed Proc 16 204 1957
- 73 MAYER (H W) JERVIS (G A) BLACK (J) KOPROWSKI (H) and COX (H R) *Action of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) in Experimental Allergic Encephalomyelitis During and Following Cortisone Acetate Treatment* Proc Soc Exper Biol & Med 75 387 1950
- 74 FERRARO (A) and ROIZIN (L) *Experimental Allergic Encephalomyelitis During and Following Cortisone Acetate Treatment* J Neuropath and Exp Neurol 12 373 1953
- 75 GAMMON (G A.) and DILWORTH (M J) *Effect of Corticotropin on Pathology of Experimental Allergic Encephalomyelitis* Arch Neurol and Psychiat 69 649 1953
- 76 ALLEN (J E) *Treatment of Measles Encephalitis with Adrenal Steroids* Pediatrics 20 87 1957
- 77 FREUND (J) and LIPTON (M M) *Experimental Allergic Encephalomyelitis After Excision of the Injection Site of Antigen adjuvant Emulsion* J Immunol 75 434 1955
- 78 McMASTERS (P P) and HUDACK (S S) *Formation of Agglutinins Within Lymph Nodes* J Exper Med 61 783 1935
- 79 FERRARO (A) ROIZIN (L) and CAZZULLO (C L) *Experimental Studies in Allergic Encephalomyelitis by Various Agents* Trans Am Neur Assn 77 117 1952
- 80 FERRARO (A) and CAZZULLO (C L) *Prevention of Experimental Allergic Encephalomyelitis in Guinea Pigs* J Neuropath and Exp Neurol 8 61 1949
- 81 FELTON (L D) *The Significance of Antigen in Normal Tissues* J Immunol 61 107 1949
- 82 JOHNSON (A G) WATSON (D W) and CROMARTIE (W J) *Effect of Massive Antigen Dosage on Antigen Retention and Antibody Response in Rabbits* Proc Soc Exper Biol and Med 88 421 1955
- 83 DIXON (F J) and MAURER (P A) *Immunological Unresponsiveness Induced by Protein Antigens* J Exp Med 101 245 1955
- 84 CINADER (B) and DUBERT (D M) *Acquired Immune Tolerance to Human Albumin and the Response to Subsequent Injections of dialyzed human Albumin* Brit J Exp Path 36 515 1955
- 85 SMITH (R T) and BRIDGES (R A) *Response of Rabbits to Defined Antigen Following Neonatal Injection* Transpl Bull 3 145 1956

DIE BEDEUTUNG DER GEWEBS ANTIKÖRPERBILDUNG FÜR DIE PATHOGENESE UND KLINIK ENTZÜNDLICHER NIERENERKRANKUNGEN

VON

A. O. VORLAENDER

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor Professor Dr. P. Martin)

EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE

Seit den grundlegenden Versuchen von Masugi (8) ist bekannt, daß heterologe Organ Antiseren im Empfängerorganismus eine entzündliche Gewebsreaktion desjenigen Organgewebes auszulösen vermögen, gegen das der injizierte Organantikörper gerichtet ist. — Im Speziellen entsteht eine experimentelle, den Verhältnissen beim Menschen angeglichene Nierenentzündung dann, wenn das sogenannte Nephrotoxin, das ist der nephrotrope Organ Antikörper, mit den Nieren auch des Empfängertieres in Reaktion tritt. Pearce (10) fand, daß zur Erzeugung eines heterologen nephrotropen Serums die Nierenrinde als Antigen genügt, daß dem Mark also keine spezifische serologische Funktion zukommt. Weiter haben Krakower und Greenspoon (4) zu zeigen vermocht, daß das Nierenantigen an den Basalmembranen der Glomeruli lokalisiert sein muß. — Die biochemische Struktur dieses Antigens ist bis heute jedoch nicht aufgeklärt (siehe bei Sarre) (15). Entsprechend werden die heterologen nephrotropen Antikörper am Gefäßapparat der Glomeruli, nicht etwa an den Parenchymzellen gebunden (Pressman und Sherman) (12), wie sich vor allem aus Isotopenmarkierungen dieser Gewebsantikörper ergeben hat. Diese Bindung erfolgt außerordentlich schnell; die einmalige Bindung genügt, um eine Glomerulonephritis zu erzeugen.

Untersuchungen über Wesen und Wirkung heterologer Organ Antikörper bleiben selbstverständlich dem Experiment vorbehalten und sind unter klinischen Bedingungen nicht vorstellbar. — Es ergibt sich aber die folgende richtige Frage: ob nicht doch auch unter klinischen Bedingungen eine Organ Antikörperbildung möglich werden könnte, die dann allerdings gegen das eigene Organ gerichtet sein müßte, also einem homologen Organ Autoantikörper entsprechen würde.

Experimentelle Versuche schlossen diese Möglichkeit nicht aus. In der variierten Technik nach Freund gelingt es unter Zuhilfenahme von Adju-

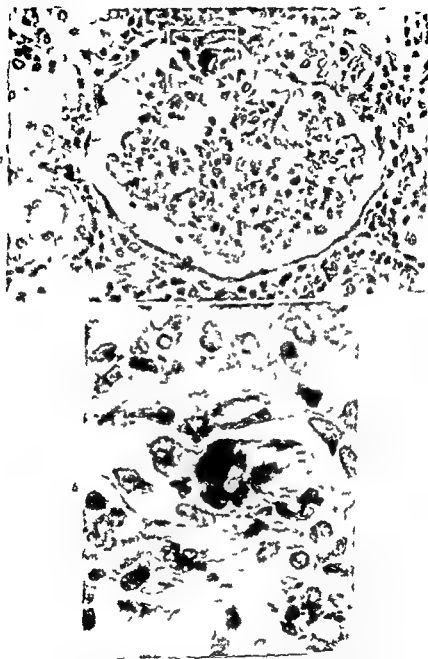


Abb. 1 — a) Kolonieartige Tuberkelbakterienansammlungen in den Kapillarschlingen eines Glomerulus mit beginnenden entzündlichen Veränderungen
Karbolfuchsin — Häm — Färbung

Abb. Masstab 1200 \times

b) Ausschnittvergrößerung von 2a. Die dunklen Massen entsprechen Tuberkelbakterien

Abb. — Masstab 4500 \times

vantien unter denen abgetotete Streptokokken oder tote Tuberkelbakterien dominieren auch gegen homologes Organgewebe zu sensibilisieren. Ein derart ■ B bei Ratten erzeugter Iso Antikörper gegen Niere erwies sich als ebenfalls gegen die Nierenrinde nicht gegen Markanteile des Organs



Abb. 1. — Rindenknötchen mit mehreren eingeschlossenen Glomeruli (Ham — Eosin — Färbung Abb. maßstab 180 : 1)

gerichtet und daher auch spezifisch absorbierbar (Vorlaender) (18). Interessanterweise ist bis zum heutigen Tage aber nicht bewiesen worden, daß auch die Bindung dieses homologen Gewebsantikörpers zu irgendwelchen Entzündungserscheinungen im Erfolgsorgan zu führen vermöchte. Dies bezügliche Folgerungen von Cavelti, der in einer homologen Nierenantikörperbildung die eigentliche Ursache selbst der menschlichen Glomerulonephritis zu beweisen suchte, waren in Nachuntersuchungen (Bohle und Mitarb. (1) Vorlaender) (18) nicht zu bestätigen. Trotz völlig gleichartiger Wirkungsrichtung sind heterologe und homologe Organantikörper demnach voneinander unterschieden dadurch, daß der heterologe Organantikörper zugleich gegen artfremdes Eiweiß gerichtet ist, der homologe nicht. — Dennoch kommt auch der homologen Organantikörperbildung pathogenetische Bedeutung zu. Sie wird deutlich in der Beeinflussung eines zusätzlichen Infektgeschehens, z. B. erkrankten Ratten selbst bei künstlicher Infektion mit abnorm hohen Bakterien Dosen sehr selten an Tuberkulose kommt es aber zum Haftens des Infektes, dann

bleiben die Nieren so gut wie immer frei obwohl spezifische Herdbildungen in anderen Körperorganen (Leber Lunge) vorhanden sind Die natürliche Resistenz der Rattenniere gegenüber der Tuberkuloseinfektion kann nun gleichsam durchbrochen werden wenn die Tiere gleichzeitig mit einer künstlichen intraperitonealen Tuberkuloseinfektion eine einmalige ausreichende Dosis eines homologen Nierenantikörpers erhalten Die Folge ist eine statistisch einwandfrei gesicherte Häufung von Ratten Nierentuberkulose (Fig n° 1) wobei die Herdbildungen nahezu ausschließlich wieder

Man gewinnt den
 if die Nierenrinde
 und K O Vorländer

KLINISCHE SEROLOGISCHE ERGEBNISSE

Zahlreiche Untersucher der letzten Jahre (Schwentker und Comploier Pfeiffer und Bruch (11) Sarre und Rother (15) Reyholec (14) Vorländer (18) in allerjungster Zeit C Gajdusek (3) stimmen darin überein daß auch unter klinischen Bedingungen überwiegend im Verlauf der diffusen Glomerulonephritis Serumveränderungen auftreten die nicht einer Antikörperbildung gegen bakterielle Antigene entsprechen sondern gegen Rezeptoren des Gewebes gerichtet sein müssen Zu ihrem Nachweis stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung Die modifizierte Complementbindung die Agglutination mit Gewebsextrakten beladener Collodiumpartikel eine Variation der von Gräbar erdachten und von Boyden für Tuberkuloseprobleme erprobten passiven Haemagglutination neuerdings auch mit Latexträgern durchgeführt schließlich der aus dem Coombs test abgeleitete Antihumanglobulinconsumptionstest (Steffen) (17) Jede dieser Methoden hat eine gewisse Fehlerbreite gegen jede gibt es kritische Einwände, die jedoch vor allem für die neuerdings wieder modifizierte Complementreaktion (Gajdusek) (3) und für die passive Haemagglutination weitgehend entkräftet sind

Trotz der Verschiedenartigkeit der technischen Durchführung sind nahezu sämtliche Untersucher übereinstimmend zu folgendem Ergebnis gelangt

Der positive serologische Befund erweist sich auf die Gruppe derjenigen Nierenerkrankungen beschränkt die mit entzündlichen Veränderungen im Bereich der Glomeruli einhergehen das sind vor allem die verschiedenen Stadien der diffusen haematogenen Glomerulonephritis weiter die Herdnephritis und schließlich die entzündliche Nierenbeteiligung beim Erythematodes deren Sonderstellung durch besondere pathologisch anatomische Merkmale bedingt wird

Der positive serologische Befund ist weiterhin vorwiegend jenen Nephritisformen zugeordnet die zur chronischen Progredienz und Übergang in Schrumpfnieren neigen (Stadium II und III nach Volhard) Er fehlt weitgehend der akuten Glomerulonephritis wie dem prognostisch gutartigen Stadium I der chronischen Formen ohne Tendenz zur stetigen entzündlichen Fortentwicklung

Das verantwortliche Antigen ist freilich auch hier bisher unbekannt drei Möglichkeiten stehen zur Diskussion

■ Es kann sich um eine Verbindung von Streptokokkenanteilen mit Niereneweiss handeln. In der Tat haben Streptokokken der Gruppe A (Lancefield) wie sie für die Auslösung einer Nierenentzündung überwiegend bedeutungsvoll sind eine besondere Tendenz sich mit Complexverbindungen von Eiweissen mit Polysaccharidanteilen zu verbinden auch ist bekannt daß homologe Organantikörperbildungen gegen Niere nahezu ausschließlich dann auftreten wenn Streptokokkeninfekte vorausgingen nicht andersartige bakterielle Einflüsse (Sarre und Rother) (15)

2 Es steht zur Diskussion inwieweit durch den Vorgang der Entzündung Stoffe in Freiheit gesetzt werden die unter physiologischen Bedingungen nicht in den Kreislauf gelangen und daher als körperfremd also antigen wirksam empfunden werden ■ Man denkt vor allem an Renin ein Ferment das ja unter den Bedingungen der Entzündung erst in Freiheit gesetzt und in der Folge für die nephrogene Hypertonie verantwortlich wird Doch konnte ein exakter Beweis für die spezifische Antigenmatur des Renins bis heute nicht erbracht werden wenn auch Überempfindlichkeitserscheinungen gegenüber Renin haltigen Nierenextrakten im Hauttest gerade bei Nephritikern gefunden wurden (Moeller) (9)

3 Es steht weiter zur Diskussion daß durch die Entzündung im Bereich der Glomeruli Stoffe des Gewebes so abgewandelt werden daß sie als körperfremd empfunden und damit immunisatorisch wirksam werden diese Gewebsantikörper werden jedoch auch an Extrakte aus normalem Gewebe gebunden sie mußten demnach über determinierende chemische Gruppen verfügen die auch in normalen Geweben vorkommen (vergleiche die parallelen Vorstellungen zum Zustandekommen der Sensibilisierung gegen Gamma Globulin bei rheumatischen Erkrankungen)

Wenn die Natur des verantwortlichen Nierenantigens zu Zeit auch noch nicht voll aufgeklärt ist — nur die Lokalisation in der Nierenrinde ist gesichert! — darf es demgegenüber vor allem auf Grund der neuerdings von Gajduszek (3) vorgelegten Befunde heute doch als überwiegend wahrscheinlich angenommen werden daß die serologisch erfaßbaren Veränderungen einer echten Antikörperbildung entsprechen die man mit Recht als Organ Auto Antikörper Bildung zu bezeichnen hat

FOLGERUNGEN FÜR PATHOGENESE UND KLINIK

Es ist bis heute niemals bewiesen worden daß eine Organ Autoantikörper Bildung gegen Niere zur eigentlichen Ursache einer akuten hämorrhagischen Glomerulonephritis zu werden vermöchte so sehr man auch an eine solche Möglichkeit gedacht haben mag (Cavelti) (-) Lange und Mitarb (5)

Eine akute Glomerulonephritis entsteht vielmehr in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle etwa in 1-3 Wochen nach einem Streptokokkeninfekt und zu einer Zeit wo die Bakterien selbst am Eintrittsort nicht mehr nachzuweisen sind das Organ bleibt durchweg steril — Erst die immunologische Auseinandersetzung mit diesem Infekt nachweisbar durch abnorm hohe Antikörper Befunde gegen die verschiedenen Streptokokken Antigene kann demnach zur Ursache der akuten Nephritis werden wobei die Glomeruli der Nierenrinde der hauptsächlichste Sitz dieser Antigen Antikörper Reaktion sein müssen Selbst die neuerdings im amerikanischen Schrifttum

so viel diskutierte Streptokokkus Typ 12 Nephritis folgt diesem Mechanismus. In eigenen Untersuchungen ließ sich nachweisen, daß eine Streuung dieser Bakterien in die Nieren die Entstehung einer interstitiellen Nephritis zur Folge hat, eine dem Menschen vergleichbare Glomerulonephritis entsteht demgegenüber nur durch künstliche Sensibilisierung gegen diesen speziellen Streptokokken Typ, also ebenfalls als Folge einer immunologischen Auseinandersetzung. Die besondere nephritogene Wirkung dieser Erreger ist bedingt durch ein besonders gutes Haften an den Glomeruli mit nachfolgender Antigen-Antikörper-Reaktion.

Dem in den meisten Fällen also hyperergischen Mechanismus der Nephritisentstehung folgt die oben beschriebene Organ-Antikörperbildung erst als Zweitvorgang nach irgendwelche Konsequenzen für die Pathogenese, die mit diesem immunisatorischen Sekundärgeschehen zusammenhängen können, demnach niemals die Krankheitsursache, sondern lediglich die weitere Entwicklung zur Chronizität oder zum Rezidiv der Entzündung betreffen. Wie schon gesagt, erweist sich die Gewebs-Antikörperbildung ja auch serologisch den klinisch rezidivierend oder progredient verlaufenden Nephritisformen ganz überwiegend zugehörig.

Jeder Kliniker kennt diesen schubweisen Übergang zur Chronizität und weiß, daß diese Schübe vielfach durch Streuungen aus einem bakteriellen Herd oder durch neue, oft banale interkurrent erworbene Infekte ausgelöst werden. Sollte man nicht auch unter klinischen Bedingungen in Erwägung ziehen, daß die Gewebs-Auto-Antikörperbildung für die Steuerung dieser Infekte bzw. der einzelnen bakteriellen Antigene auf die Niere und für ihr verbessertes Haften an den Glomeruli verantwortlich sein könnte, wie das für das Modellbeispiel der Nierentuberkulose der Ratte bewiesen wurde? Diese Theorie ist einfach und neuartig, umgeht die schwer verständliche These von der Unterbrechung des *horror autotoxicus* von Ehrlich und fügt sich folgerichtig in die klinischen Gegebenheiten ein. Freilich bleibt der letzte Beweis an die volle Aufklärung des Nierenantigens gebunden.

Klinische wie serologische Beobachtungen bei Jugendlichen sind geeignet, die Bedeutung der beiden hier für die Nephritogenese und Entwicklung zur Diskussion gestellten immunologischen Vorgänge zu stützen. Die Erfahrung besagt, daß die ersten Lebensjahre von der typischen hämatogenen Glomerulonephritis in der Regel verschont bleiben. Gerade in diesen Jahren aber besteht auch eine gegenüber dem Erwachsenen erheblich verminderte immunologische Reaktionsbereitschaft. Erst im Vorschulalter treten echte diffuse Glomerulonephritiden auf, hier häufig nach Scharlach (Linneweh) (7). Klinisch dominieren dabei die akut verlaufenden, aber nicht zur Progredienz neigenden Formen. Serologisch ist diese Altersphase gekennzeichnet durch ein starkes, doch rasch sich erschöpfendes Antikörperbildungsvermögen. Chronisch progrediente Nierenentzündungen bleiben demgegenüber den späteren Lebensjahren vorbehalten. Erst zu dieser Zeit liegt aber auch die voll ausgebildete zur Synthese differenter Antikörper befähigte immunologische Reaktionsbereitschaft vor. Erst jetzt scheint die Synthese von Auto-Antikörpern ermöglicht zu werden.

Letterer (6) hat wiederholt davor gewarnt, einem Einzelorgan zu ausschließlicher Bedeutung für die Pathogenese einer Erkrankung zuzumessen. Häufig genug bildet erst das Zusammentreffen mehrerer Faktoren die Grundlage für die Entwicklung des krankhaften Geschehens.

wie der sog Amyloidnere Die klinische Sonderstellung des *Erythematodes* erfährt ihre Prägung durch das L. E. Phaenomen das in über 80 % aller Fälle nachweisbar wird ursächlich ist eine Auto Antikörperbildung gegen Nucleoproteide des Zellkerns von Leukozyten verantwortlich unabhängig davon kommen Auto Antikörperbildungen gegen plasmatische

Entzündung der Gefäße vor allem der Nierengefäße in den Vordergrund nun wiederum begleitet und vielleicht auch mitverursacht durch Gewebs Auto-Antikörper von unterschiedlicher Spezifität kaum irgendwo sonst

Man war lange Zeit geneigt auch die Ablagerung von Amyloid wie sie in den Nieren zum Bild der sog *Amyloid Niere* führt als Folge einer Auto praecipitation zwischen abgebautem daher antigenwirksamem Organeisweiß und einem spezifisch gerichteten Auto Antikörper von Globulinnatur zu erklären wobei dieser Vorgang primär wiederum durch die chronische Infektion eingeleitet wird (Letterer) (6) Man mißt diesem Auto Immunitäts phaenomen dessen Existenz im Übrigen durch fluoreszenz optische Verfahren gesichert werden konnte heute jedoch nicht mehr die gleiche Bedeutung bei Vielmehr müssen nach Letterer mehrere verschiedenartige humorale Bedingungen erfüllt sein damit es zur Amyloidablagerung kommt doch genügt auch das allein nicht es ist zusätzlich ein gewisses Prinzip notwendig und erst das Zusammentreffen aller dieser Faktoren bildet die pathogenetische Grundlage der Amyloidose

FOLGERUNGEN FÜR DIE KLINISCHE DIAGNOSTIK UND PROGNOSE

gegen Niere gerichteter homologer Gewebs Antikörper Gamma Globulin Vermehrung und BKS Beschleunigung charakterisieren das Bild der sub chronischen zur Progredienz neigenden Glomerulonephritis kommt ein positiver Nachweis von C reaktivem Protein hinzu (es handelt sich um ein im Verlauf der Entzündung entstehendes Paraprotein ohne Antikörper Charakter) so ist damit ein weiterer empfindlicher wenn auch nicht krankheitsspezifischer Gradmesser der im Gewebe fortschreitenden Ent

zungung gegeben. Akute Glomerulonephritisformen mit guter Prognose zeigen die gleiche serologische Konstellation, doch ohne Gewebsantikörper — Der zusätzliche Nachweis des I F Faktors würde beweisend sein für das Vorhandensein einer chronisch entzündlichen Erythematodes Nephritis.

Globulin Test würde beweisen, daß die Niere im Rahmen einer rheumatischen Grunderkrankung entzündlich mitbeteiligt ist — Positiver Gewebs Antikörper Nachweis gegen Nierenrinde beweist immer die entzündliche Beteiligung der Glomeruli und schließt eine interstitielle Nephritis oder Nephrosklerose aus — Fortbestand erhöhter Antistreptolysine über lange Zeiträume nach akuter Nephritis ist prognostisch ebenso ernst zu bewerten wie der constant positive Gewebs Antikörper Befund.

FOLGERUNGEN FÜR DIE KLINISCHE THERAPIE

Es ist bis heute niemals gelungen, eine Glomerulonephritis mit Antihistaminsubstanzen erfolgreich zu behandeln, auch Cortison bleibt vor allem bei chronischen Fällen ohne sicheren Erfolg, verschlimmert häufig sogar durch zusätzliche Wasserretention. Aussicht auf Erfolg kann nur ein Mittel haben, das geeignet ist, in die für Entwicklung und Chronizität einer Glomerulonephritis verantwortlichen immunbiologischen Vorgänge einzugreifen. Immerhin hat man sich diesem Problem jetzt auch von pharmakologischer Seite zugewandt.

Die nächstliegende Folgerung für die klinische Therapie betrifft vor allem die Vermeidung schädlicher Eingriffe. Welchem Kliniker wäre die akute Anurie bei subchronischer oder chronischer Nephritis als Folge einer wenn auch gruppengleichen Bluttransfusion unbekannt, sie war uns besonders eindrucksvoll bei der Erythematodes Nephritis. Interessanterweise werden Transfusionen umso besser verträglich, je ausgesprochener sich eine Uraemie oder je ausgesprochener sich eine Dysproteinaemie mit Neigung zu nephrotischem Einschlag entwickeln. Hier treten sowohl die bakteriell Sensibilisierung als auch die Gewebs Antikörper Bildung meßbar zurück.

Der Verlauf der Nierenentzündung durch parenterale Eiweißinfusionen auszugleichen, sind nur gerechtfertigt mit gereinigten, nicht antigenwirksamen Serumfraktionen (z. B. Humanalbumin) und erfordern auch dann noch erhebliche Vorsicht. In allen diesen Fällen hat man sich vorzustellen, daß das immunbiologische Geschehen in der Nierenrinde erneut aktiviert wird — Schließlich erwies sich auch das Schicksal von Nierenhomotransplantationen aus therapeutischer Indikation als mit der Frage der spezifischen Verträglichkeit eng verknüpft, wahrscheinlich liegt in der Autoimmunreaktion des Transplantatuntergangs ein bestimmendes Moment begründet.

ZUSAMMENFASSUNG

Das für die Entstehung der Masugi nephritis also für die Bildung und Bindung des Nephrotoxins verantwortliche Gewebs Antigen der Niere ist in der Rinde nämlich im Bereich der Basalmembranen der Glomeruli gelegen. In der Technik nach Freund gelingt es auch im homologen Milieu gegen Niere zu sensibilisieren die Lokalisation des Gewebsantigens ist die gleiche die correspondierenden Gewebs (Isobzw Auto) Ak bewirken jedoch keine der heterologen Nephrotoxin Wirkung vergleichbare Nierenentzündung. Doch lässt sich beweisen dass bakterielle Infekte selbst bei grosser Organresistenz (Ratteniere!) durch Vorbehandlung mit homologen Organ antiserum bevorzugt in der Nierenrinde zum Haften und zur Entwicklung gebracht werden können. Selbst unter klinischen Bedingungen aber ausschliesslich als Folge einer durch bakterielle Frem dantigene Einwirkung bereits ausgelosten Glomerulonephritis treten Serum veränderungen auf die nicht einer Ak bildung gegen die Nierenrinde gerichtet sind. Die chemische Natur dieser Gewebsantigene ist unbekannt doch ist sicher dass erst die Entzündung zum Auftreten antigen wirksamer Stoffe im Bereich der Nierenrinde führen kann.

Dieser immunologische Sekundärorgan bleibt den progredienten Krankheitsformen zugeordnet und gewinnt damit erhebliche Bedeutung für die Krankheitsentwicklung klinische Diagnose und Prognose. Hinder bleiben bis zum Schulalter von der Entwicklung die es Zeitorganes verschont entsprechend ist der Übergang zur Chronizität im Vorschulalter eine grosse Seltenheit.

Dennoch wäre es ein Fehler die Probleme der chronischentzündlichen Nierenerkrankungen zu ausschliesslich unter dem Blickwinkel der Gewebs auto Sensibilisierung zu betrachten nicht zuletzt das Beispiel der Nieren entzündung beim Frythematoes und das Beispiel der Amyloid Niere beweisen die grosse Bedeutung nicht nur humoraler sondern auch geweblicher Faktoren erst das Zusammentreffen mehrerer Faktoren bestimmt die pathogenetische und klinische Entwicklung.

RÉSUMÉ

L'antigène tissulaire du rein responsable de la nephrite de Masugi c'est à dire de la formation et de la fixation de nephrotoxine se localise dans le cortex rénal au niveau des membranes basales des glomérules.

Par la technique de Freund on parvient à obtenir une sensibilisation contre le rein même dans un milieu homologue dans ce cas la localisation de l'antigène tissulaire reste la même mais les anticorps tissulaires correspondants (iso ou auto anticorps) ne causent pas d'inflammation du rein comparable à celle que provoque la nephrotoxine hétérologue.

On peut cependant démontrer que les effets des toxines bactériennes même dans les cas où il existe une résistance spontanée élevée de l'organe (rein de rats) peuvent par un traitement préalable d'anti serum de l'organe se manifester et se localiser plus particulièrement dans le cortex rénal.

De même dans les conditions cliniques nous soulignons la suite d'une

glomérulonéphrite déjà déclenchée se produisent des modifications sériques qui ne reflètent pas la formation d'anticorps anti bactériens mais qui révèlent la présence d'anticorps contre le cortex rénal

On ne connaît pas la nature chimique de ces antigènes tissulaires mais il est établi que seule l'inflammation rénale provoque l'apparition de substances antigéniques actives dans le cortex rénal

Ce processus immunologique secondaire ne se rencontre que dans les formes évolutives et progressives ce qui lui confère une grande importance pour le développement de la maladie et pour le diagnostic et le pronostic cliniques

Ce processus secondaire épargne les enfants jusqu'à l'âge scolaire et de ce fait l'évolution vers une maladie chronique est d'une exceptionnelle rareté chez les enfants n'ayant pas atteint cet âge

Cependant ce serait une erreur de ne considérer les néphrites chroniques que sous le seul angle d'une auto sensibilisation des tissus l'inflammation rénale dans les états érythématoïdes et dans l'amylose rénale prouve la grande importance des facteurs non seulement humoraux mais aussi tissulaires seule la coïncidence de plusieurs de ces facteurs peut déterminer le sens du développement clinique et pathologique de la maladie

SUMMARY

The kidney tissue antigen, responsible for the Masugi type nephritis i.e. the production and the fixation of nephrotoxins, is localized in the renal cortex and particularly in the glomerular basal membrane

Using Freund's technique it is possible to obtain sensitization to kidney even in homologous conditions the localization of the tissue antigen is in these cases identical but the corresponding antibody (iso or auto antibody) does not produce an inflammation of the kidney comparable to that caused by the heterologous nephrotoxin

It is nevertheless possible to prove that the bacterial toxins even in the instances where a high spontaneous resistance of the organ exists (rat kidney) can affect and produce lesions of the renal cortex if the organ anti-serum is previously administered to the animal

Similarly there is evidence in clinical conditions but only after the establishment of a glomerulo nephritis of humoral changes which do not indicate the production of an anti bacterial antibody but rather the presence of an antibody against renal cortex

The chemical nature of the tissue antigens remains still to be proved but it is well established that only the kidney inflammation determines the appearance of antigenic substances active on the renal cortex This secondary immunological process is only observed in the progressive evolution forms of glomerulonephritis and this is of a great importance for the evolution of the disease as well as for its clinical diagnosis and prognosis

This secondary process respects usually children until school age and consequently the evolution of the disease towards chronic state is of exceptional rarity in young children

However it would be an error to consider chronic nephritis only from the view-point of tissue autosenstisation the inflammation of the kidney

in the erythematoid states and in renal amylosis proves the great importance of not only the humoral but also the tissue factors. Only the coincidence of several of those factors may determine the clinical and pathological development of the disease.

RESUMEN

El antígeno tisular del riñón responsable de la nefritis de Masugi es decir de la formación y fijación de nefrotoxina se localiza en las membranas basales de los glomerulos renales.

Mediante la tecnica de Freund se puede obtener una sensibilización contra el riñón aun en medio homólogo en este caso la localización del antígeno tisular es la misma pero los correspondientes anticuerpos tisulares (iso o auto anticuerpos) no producen una inflamación comparable a la que provoca la toxina heteróloga. Puede sin embargo demostrarse que los efectos de las toxinas bacterianas aun en el caso de una resistencia espontánea elevada (riñón de rata) llegan a manifestarse especialmente en el cortex renal.

Asimismo en ciertas condiciones clinicas pero solamente después de una glomerulonefritis se producen modificaciones sericas que indican la formación de anticuerpos no antibacterianos sino contra el cortex renal.

No se conoce bien la naturaleza quimica de los antígenos tisulares pero está bien establecido que solamente aparecen en el cortex renal como consecuencia de una inflamación.

Este proceso inmunológico secundario no se encuentra nada más que en las formas evolutivas progresivas lo cual le da un gran valor para el diagnóstico y pronostico clínicos. En los niños no aparece hasta la edad escolar de manera que la evolución hacia una enfermedad cronica es de excepcional rareza en los niños pequeños.

No obstante sería un error considerar las nefritis cronicas desde el punto de vista de la auto sensibilización solamente. La inflamación renal en los estados eritematoides y en la amilosis renal prueban la gran importancia de factores no solo humorales sino también tisulares. Solamente en base a todos estos factores puede determinarse el sentido del desarrollo clinico y patológico de la enfermedad.

LITERATUR

- 1 BOHLE (A.) KRECKE (H. J.) KLEINMAIER (H.) und GÖRGEN (K.) Arch Kreislaufforschg 22 243 1954
- 2 CAVELTI (Ph. A.) Schw. z. Med. Wschr. 78 83 1948
- 3 GAJDUSEK (D. C.) A. M. Archives of intern. Med. v. 801 n. 1 9 1958
- 4 KRÄKOWER (C. A.) and GREENSPAN (D. A.) Arch. of Pathol. 51 629 1951
- 5 LANGE (H.) GOLD (M. A.) WEINER (D.) and SIMON Journ. Clin. Invest. 28 50 1949
- 6 JETTERER (E.) Die Medizinische 26 511 1952 Die Medizinische 23 1 1958
- 7 LINNEWEG (F.) D. utsch. Med. Journal 6 63 1955
- 8 MASUGI (M.) Ziegler's Beiträge 91 82 1933
- 9 MOELLER (J.) Klin. Wschr. 41/42 720 1949

- 10 PEARCE (R. M.) *Univers Intern Med Bull* 16 217 190
- 11 EITZINGER (F. I.) u. BRUCH (H. F.) *Fsg Inn Med* 4 670 1953
- 12 PRESMAN (D.) and SHERMAN (B.) *J Immunol* 57, 21 1951
- 13 REED (R. W.) *Pract Digest Treatment* 6, 845 1955
- 14 REJTOLEC (S.) *Experientia* vol XI/7 278 1955
- 15 SARRE (H. J.) u. ROTHEN (H.) In *Immunopathologie in Klinik und Forschung* Thieme 1957 95 ff
- 16 SCHNEIFARTH (H.) u. BERG (C.) *DMW* 4 23 1954
- 17 STEFFEN (C.) *Kli Wo* 33 134 1955 33, 496 1955
- 18 VORLAENDER (K. O.) In *Immunopathologie in Klinik und Forschung* Thieme 1957 S. 137 ff und S. 377 ff
- 19 VORLAENDER (K. O.) In *Moderne Probleme der Paediatric* vol III 9 Kap 1957
- 20 VORLAENDER (K. O.) u. IGCHTRATH (H.) *Kli Wo* 1956 1069
- 21 VORLAENDER (K. O.) u. NÜSSGENS (H.) *Z Immunforsch* 114 353 1957

COLLAGEN DISEASE IMMUNE AND AUTOIMMUNE MECHANISMS

by

LEO H. CRIEP

(From the Section on Allergy Department of Internal Medicine School of Medicine University of Pittsburgh and the Allergy Research Laboratory U.S. Veterans Hospital Pittsburgh Pa.)

The allergist has a deep interest in diseases of connective tissue. Thus far hypersensitivity has offered the only clue meager though it be to the solution of the pathogenesis of this group of diseases. Under this heading I shall include the following conditions: polyarteritis nodosa, systemic lupus erythematosus (hereafter referred to as SLE), acute rheumatic fever, rheumatoid arthritis, scleroderma (sometimes referred to as progressive systemic sclerosis or PSS), dermatomyositis, and thrombotic thrombocytopenic purpura or TTP. These conditions are grouped under one heading because of the following reasons: they are of unknown etiology; they show involvement of tissues of mesenchymal origin (connective tissue, bone, muscle, cartilage, reticulin); they are usually although not always characterized by fibrinoid degeneration of collagen and frequently by hypergammaglobulinemia; they have a poor prognosis; they result from systemic involvement and show widespread clinical manifestations; they universally respond to steroid therapy; and finally they are closely related and frequently may be found to merge into and coexist with each other.

The evidence for suspecting a possible immunologic basis as a factor in the production of at least some of the diseases of connective tissue is both clinical and experimental. On the clinical side may be mentioned the following: the frequent association of serum disease with polyarteritis nodosa (2, 3); the association of polyarteritis nodosa with intractable bronchial asthma and eosinophilia (4, 5, 6) and its etiologic relation to various antibiotics and drugs. These include penicillin (7, 8), dilantin (9), arsenicals (10), thiouracil (11, 12, 13), foreign serum (14), iodine (15), trichina (16), sulfonamides (17, 18, 19, 20, 21, 22), mercurials, and poison oak (23). Rheumatic fever is occasionally accompanied by urticaria and eosinophilia. It is preceded as a rule by infection with streptococcus hemolyticus, suggesting the possibility of delayed hypersensitivity; it is associated with the presence of antibodies to streptococcal antigens and a positive Coombs test. Finally

the fluid obtained from the involved joints of these patients is sterile. Rheumatoid arthritis is thought by many to be also a type of delayed bacterial hypersensitivity. Systemic lupus erythematosus (SLE) occurs occasionally in penicillin sensitive individuals. These patients demonstrate photo and cold sensitivity. Hydralazine employed in the treatment of hypertension has produced the manifestations of SLE (24, 25, 26) including the presence of the LE cell and increased gamma globulin changes which disappear once the drug is withdrawn. Bacterial hypersensitivity as well as allergy to drugs and sera has been frequently related to SLE (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33). There are instances of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in which allergy to sulfonamides, penicillin and iodine has been reported (24, 38). Some connective tissue diseases are associated with many immunologic phenomena. precipitins may be found in polyarteritis nodosa and heterophilic antibodies may be found in SLE. Hypergamma globulinemia characterizes many of these conditions (39). In SLE there is a positive serologic anticomplementary test for syphilis (40) and frequently a positive Coombs test. In rheumatic fever there is a high titer antistreptolysin O in the serum. There is evidence that the gamma globulins are localized in the lesions of polyarteritis nodosa suggesting further in rheumatoid arthritis, rheumatic fever and in SLE a possible immune mechanism (41, 42). In rheumatoid arthritis there is a factor in the gamma globulin which causes agglutination of the streptococcus and also of sensitized sheep red blood cells. In the abnormal gamma globulin found in the serum of patients suffering with collagen disease one finds the following constituents: the LE factor and the factor which produces biologic false positive syphilis reactions in the blood of patients with SLE and the rheumatoid agglutinating factor. Patients with rheumatoid arthritis and a few perhaps 10% of patients with SLE especially if they have arthritic manifestations possess an agglutinating factor in their serum. This protein factor may agglutinate hemolytic streptococci as well as other organisms. They agglutinate sheep red blood cells and may also produce agglutination or precipitation through polystyrene latex fixation thus assuming an antibody like property against human gamma globulin. This protein itself is no doubt a gamma globulin. In polyarteritis nodosa we probably deal (43, 44, 45) with an immediate type of sensitivity similar to that in serum disease or anaphylaxis and the Arthus type of lesion. However in rheumatic fever the probability is that we are dealing with a delayed type of sensitivity.

It would certainly appear then that in many instances of connective tissue disease the patients have something in their sera which is not found in normal sera.

The experimental evidence that connective tissue diseases might possibly be mediated by an immune mechanism while certainly not conclusive is

mental anaphylaxis and in the Arthus phenomenon (47, 48). Masugi and his associates (49) produced periarteritis nodosa like lesions in sensitized animals with the intravenous injection of egg white. Rich and Gregory (50) achieved similar results by the injection of massive doses of horse serum into rabbits. The injection of egg white in mice yielded pathologic changes of

rheumatic carditis (51 52 53 54) Lesions similar to those of polyarteritis nodosa have been reproduced not only with horse serum and bovine serum albumin but with egg white and streptococcus toxin (55) Feeding hydralazine to dogs induces in these animals the manifestations of SLE as well as the LE cell phenomenon hematoxylin bodies and characteristic renal pathologic lesions (56) Furthermore antihistaminics will prevent the development of horse serum induced myocarditis an effect similar to that exerted by antihistaminics in protecting animals against anaphylactic shock (57)

Experiments conducted by us in conjunction with others and still in progress add further weight to the assumption as to the possibility that hypersensitivity plays an important role in the conditions under consideration We shall briefly enumerate our findings

1 We (58) demonstrated that total body x radiation of twenty eight rabbits (600 r and 800 r of x ray radiation) twenty four to seventy two hours before sensitization with horse serum brings about a marked reduction in the number and intensity of vascular lesions and carditis This indicates an inhibitory action of x ray on the development of the lesions X radiation of normal non sensitized animals showed no lesions of diffuse vascular disease Previous investigators (59 66) have shown that x ray exerts a definite depressant effect upon antibody production Dammin (67 68) and Bukantz and others noted an inhibition of the production of the Arthus phenomenon and the diffuse vascular lesions of hypersensitivity by the use of nitrogen mustard

2 Bacteria and bacterial products have been implicated in connection with the etiology of rheumatic fever rheumatoid arthritis and occasionally SLE For this reason we (55) were successful in demonstrating the vascular lesions of experimental hypersensitivity by sensitizing a series of rabbits with streptococcus toxin This would seem to be significant in light of the report that postscarlatinal myocarditis results from sensitization to the streptococcus and resembles rheumatic myocarditis (69)

3 In our experiments (70) we found that sera obtained from rabbits fourteen days after sensitization with bovine plasma albumin in animals showing high percentage of vascular lesions and gave patterns characterized by an increase in gamma globulin and decreases in albumin and alpha globulin (fig 1) These results bear a strong similarity to those obtained by Reiner (71) in human beings suffering from SLE

4 We have demonstrated that vascular lesions in experimental hypersensitivity as well as the hyperglobulinemia thus induced are prevented by cortisone (71 72) and the results are similar to those reported by others (73)

5 Adrenalectomy in our experience enhances the immunologic reactions of hypersensitivity just as it enhances anaphylaxis the precipitin titer and the severity of the Arthus phenomenon

6 To indicate further the possible immunologic character of the vascular lesions of hypersensitivity we demonstrated in conjunction with Cohen (75) that these vascular lesions may well be induced in normal recipients (rabbits) by passive sensitization By this technique one could eliminate the possibility that the pathologic changes are induced as has been supposed (76 81) by the toxic or nonspecific action accompanying administration of large

doses of foreign serum. Chemical agents interfere with this effect of passive sensitization (82). Thus a strong relation seems to exist between the collagen diseases and hypersensitivity (83, 1). Thus it is permissible to relate hypersensitivity and immune phenomena to some of the diseases of connective tissue.

There is gradually accumulating literature which suggests the possibility

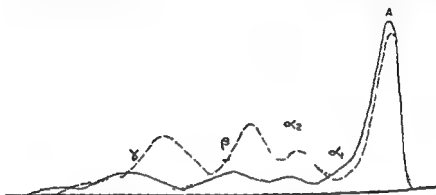


FIG 1 — Electrophoretic pattern in normal (solid) sensitized (broken) and sensitized and cortisone treated animals (dotted)

that an autoimmune mechanism might operate in at least some of the diseases of collagen. The evidence thus far available in support of this theory is as will be seen quite meager. However, it is provocative. By autoimmune mechanism is meant the production of pathologic lesions as a result of a hypersensitivity reaction i.e. an antigen antibody union the antigen consisting of the host's own tissues. These tissues are so affected by various conditions and agents i.e. infection toxic products etc. as to become antigenic and thus give rise to antibodies which in turn combine with the antigen and produce pathologic changes. Now this concept at the present time is only a theory. Let us examine the present available evidence which warrants speculation in this direction.

It is established that in the field of hematology this situation indeed holds good. There are many other conditions i.e. kidney heart thyroid etc. in which it has been shown that antibodies to these tissues actually develop and that these antibodies play a role in the production of disease (84, 85, 86, 87, 88, 89).

Under suitable experimental and occasional clinical conditions demonstrable antibodies develop against many organs of the body i.e. kidney heart thyroid red blood cells white blood cells platelets etc.

Rheumatic Fever complement is fixed according to Brockman Brill and Freud (90, 91) by the reaction of antibody containing sera of patients with rheumatic fever with extracts of organs of children who died with this condition. Osler et al (92) obtained complement fixation reactions in 50 p. 100 of rheumatic fever patients but also in 20 p. 100 of normal controls. Similarly Vorlaender (93) found in rheumatic fever and rheumatoid arthritis serum complement fixing antibody to heart antigen. Cavelti showed by the collodion particle agglutination technique the presence of *in vitro* auto-

antibodies to the rat heart skeletal muscle and rat connective tissue mixed with killed group A Beta hemolytic streptococci (94 95 96) Rejzholc and others using the collodion particle agglutination technic demonstrated antibodies in patients with rheumatic fever (97 98) However it should be noted that Fischel (99) and others could not duplicate the finding of autoantibodies by the collodion particle technic Cavalli (96) also reports that the autoantibodies formed combine *in vivo* with the antigenic tissue of the heart and connective tissue following which pathologic lesions develop This author reports (100) serologic reactions using human heart liver and synovial tissues from rheumatic fever patients as well as from normal individuals Vorlaender and his group (101) used the sensitized red blood cells with artery wall antigen and then demonstrated autoantibodies in patients with rheumatic fever by the technic of absorption and hemagglutination of the erythrocytes Autoantibodies to connective tissue were demonstrated in rheumatic fever by Steffen and others absorbing the anti globulin serum in an indirect serological method (102 103) Cardiac lesions similar to those seen in rheumatic fever have been produced experimentally in animals by Robinson (104) He injected subcutaneously multiple doses of serum mixed with streptococci grown in the blood of the same animal He assumes that the lesions are produced by an autogenous antigen antibody complex in which the streptococcus toxin and collagen form the complex antigen Hagerman (105) suspects that the streptococcus in the same manner renders the tissues of the joints and heart muscle antigenic in rheumatic fever so that autosenstization takes place Gamma globulin has been found in the heart lesions of rheumatic fever as well as in various tissues in other diseases of collagen

Rheumatoid Arthritis there is considerable speculation with regards to the possibility that one may deal in this disease with a process of autosenstization It is postulated that connective tissue is rendered antigenic under the influence of infection or that the hyaluronic acid constituent of some bacteria becomes antigenic and thus stimulates antibody formation These antibodies then combine with the endogenous hyaluronic acid The rheumatic nodules in rheumatoid arthritis show the presence of the host a gamma globulin in the central fibrinoid necrotic areas Complement fixation tests (using as antigens extracts of rheumatoid nodules and joint tissue and titrating these against the patient's sera) proved inconclusive The sera of the patients produced precipitation reaction with both rheumatoid and non rheumatoid tissue extracts Hence it would seem that the failure to fix complement suggests that we are not dealing here with an antigen antibody reaction Furthermore rheumatoid sera can precipitate a variety of substances (106)

Systemic lupus erythematosus the LE cell phenomenon has been thought by many to be an expression of some form of autosenstization This phenomenon called a pseudo LE cell has been reproduced experimentally with antileukocytic sera through agglutination and phagocytosis Occasionally the phagocytosed nucleus undergoes depolymerization giving rise to an LE cell (107) Wiescher et al (108 109) indicates that the LE factor is absorbed by isolated nuclei Apparently there is a definite reaction between the LE factor and the nucleoprotein This factor reacts with DNA but not with RNA (110 111) This view as to the mechanism of

formation of the LE cell is shared by Heller and Zimmerman (112) and others (113). Mesenchymal cell autoantibodies and a suggestion of an immune phenomenon in the mechanism of the LE cell have been implicated by others (114-115). Vazquez (116) and Dixon demonstrated by immunohistochemical studies using the Coons antibody fluorescence technique the presence of the host's gamma globulin in the LE cell and in the spleen and in the wire loop lesions in the kidney without any other plasma proteins. The immunologic interpretation of this finding remains as yet to be worked out (116a).

In addition to the LE factor in SLE there are other hematologic manifestations of SLE which suggest the possibility of autoimmune reactions. SLE is frequently associated with hemolytic anemia and a positive Coombs test. The red blood cells have undergone certain changes rendering them antigenic and more susceptible to damage and hemolysis. What these changes are or what causes them remains as yet obscure. They may be brought on by drugs and chemicals acting as haptens or by other as yet undemonstrable factors. The red blood cells become covered with the host's immune globulin which gives a positive test with Coombs' antiglobulin serum. Evidence seems to indicate that the thrombocytopenic purpura which is found in SLE is not merely a complication of this disease but actually an integral part of it. This condition is identical with idiopathic thrombocytopenic purpura which has been amply shown to be mediated by an immunologic mechanism. In instances in which it is due to sedormid (117) and quinidine (118, 119) an alteration of platelets is caused by the drug probably a hapten so that the platelets become antigenic. Thus antiplatelet antibodies are formed. In the presence of the particular drug these antibodies destroy platelets causing thrombocytopenia. The antibody in immune thrombocytopenia is an agglutinin and possibly a lysis and is usually effective in the presence of complement. Dameshek (120) demonstrated that normal platelets are rapidly destroyed when transfused to patients with ITP. Harrington et al (121) reports on the development of thrombocytopenia in normal individuals receiving ITP plasma. Platelet agglutination tests are known but the clear demonstration and interpretation of platelet antibodies is difficult (122). These findings strongly resemble the situation in autoimmune hemolytic anemia and suggest the possibility that thrombocytopenia of SLE may also be an autoimmune disorder. The other blood manifestations of SLE are equally susceptible of suspicion of a possible autoimmune mechanism. Thus the leukopenia and neutropenia of SLE may well be mediated by an immune mechanism in which these cells play an important role similar to that seen in drug induced agranulocytosis. The positive heterophil agglutination test and the positive serologic test for syphilis may also represent an autoimmune reaction. Some instances of SLE present disorders of blood coagulation with hemorrhage (123). Dameshek (124) speculates that when present this may also represent an autoimmune condition in which there occurs an alteration of the clotting mechanism of the blood due to inhibitor substances or anticoagulants (123). He reports such a case in which there was a reduction in anti-thrombin and a reduction in anti-fibrinogen, and speculates as to whether this may be a hypoproteolytic or hypoproteolytic condition.

binemia. Many autoantibodies have been described as present in this disease i.e. autoantithromboplastin (125, 126) hemolysins (127, 128, 129) erythrocyte agglutinins (130, 131). Gajdusek (132) demonstrated complement fixation as taking place in the reaction between the gamma globulin of patients with SLE and normal tissue extracts acting as antigens. According to Bywaters and others (133) SLE may also show the formation of iso agglutinins following blood transfusion. The evidence as to the autoimmune character of the blood vessel lesion in SLE is more restricted even though some (124, 134, 135) have indulged in much speculation in this connection suspecting that the lesions in the kidney, spleen, skin and pleura may also be of an autoimmune character. However thus far it has been impossible to detect antibodies against connective tissue or blood vessels nor do we have any knowledge as to what the antigen is immune or autoimmune which may play a role in the pathogenesis of this disease.

The same type of phenomenon may be suggested as taking place in thrombotic thrombocytopenic purpura accompanied as it is by hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura and involvement of arterioles although no antibodies against red blood cells and against platelets have been found in this condition.

Dermatomyositis may be associated with carcinomatosis. It is postulated by Kurnick (136) that this condition arises as a result of the formation of autoantibodies to the neoplasm autoantibodies which react with other tissues. This cross reaction may give rise to pseudo LE cells and even the lesions of *dermatomyositis*.

The tissues primarily involved in collagen disease are connective tissue and muscle. With respect to the former there is little support for the assumption that connective tissue or any of its constituents may become antigenic in these conditions. Any efforts made to confirm the occurrence of antibodies to such connective tissue components as hyaluronic acid, collagen or chondroitin sulphuric acid have been unsuccessful. In these instances both homologous or heterologous materials have been employed (137).

While the theory of a possible causal relation of hypersensitivity to at least some of the diseases of collagen is attractive it is supported only by circumstantial evidence and therefore justifies no definite conclusions. Similar pathology does not necessarily denote similar pathogenesis or similar etiology. The fact remains that thus far no one has demonstrated a definite antigen which will produce the clinical manifestations of collagen disease nor an antibody to this antigen nor proof that the lesions result from antigen antibody union. If the evidence as to the immune nature of collagen disease is meager then the evidence in connection with the autoimmune mechanism of these conditions is even more doubtful. It is of a nature that permits at this time only further speculation in the hope that it may stimulate much needed study of this group of exciting and baffling diseases.

SUMMARY

The allergist has a deep interest in diseases of connective tissue. To be considered are the following conditions: polyarteritis nodosa, systemic lupus erythematosus, acute rheumatic fever, rheumatoid arthritis, scleroderma, dermatomyositis and thrombotic thrombocytopenic purpura.

The clinical evidence as to a possible immunologic mechanism in these conditions may be summarized as follows:

The association of serum disease with polyarteritis, the association of polyarteritis nodosa with asthma, its causal association with drugs, the association of rheumatic fever with urticaria and eosinophilia, with preceding infection and with the presence of antibodies to the streptococcus. S L L manifestations are reproduced by hydralazine. Furthermore many immunologic and serologic phenomena are found in some of the conditions and gamma globulin has been shown to localize in the lesions.

Experimentally the following has been shown: the finding of fibrinoid degeneration in experimental serum disease, anaphylaxis, the Arthus phenomenon and in many of the collagen diseases, the reproduction of these pathologic lesions by experimental sensitization and by administration of hydralazine in dogs, the prevention of horse serum myocarditis by antihistaminics. Experiments conducted by us reveal the following: 1 Total body x radiation of rabbits reduces the vascular lesions produced by sensitization, an effect similar to the action of nitrogen mustard. 2 Streptococcus toxin sensitization produces typical vascular lesions. 3 Hypergammaglobulinemia resembling that seen clinically in collagen disease is found in the experimentally produced allergic vasculitis. 4 The lesions and the hypergammaglobulinemia are reduced and prevented by steroids. 5 Adrenalectomy in rabbits enhances these phenomena of sensitization. 6 The vascular lesions may be induced by passive sensitization.

The evidence in connection with the auto-immune nature of these conditions is even more meager.

Rheumatic fever It is therefore theorized that infection with the streptococcus brings about a change in the myocardium which renders it antigenic, leading to the formation of anti-myocardial auto-antibodies.

Rheumatoid arthritis In this condition again it is postulated that connective tissue is rendered antigenic because of infection or metabolic influences.

Systemic lupus erythematosus The mechanism of formation of the L E cell suggests the possible antigenicity of cell nuclei, especially since a pseudo L E cell has been reproduced with anti-leucocytic sera. gamma globulin is shown to localize in the L E cell, positive Coombs test in L E in the presence of auto-immune hemolytic anemia, the finding of other auto-immune antibodies in this disease, the presence of complement fixation using the gamma globulin of patient with S L F and normal tissue extracts.

Dermatomyositis It is postulated since many of these patients have carcinomatosis that there may develop in this condition sensitization to the neoplastic tissue.

While the theory of a possible causal relation of hypersensitivity in at least some of the diseases of collagen is attractive, it is supported only by circumstantial evidence and therefore justifies no definite conclusions.

RÉSUMÉ

Les maladies des tissus conjonctifs présentent un intérêt considérable pour l'allergologiste. Les maladies entrant en ligne de compte sont : la périarterite noueuse, le lupus érythémateux disséminé, le rhumatisme articulaire aigu, le rhumatisme chronique déformant, la sclérodermie, la dermatomyosite, le purpura thrombotique thrombocytopénique.

On peut résumer ainsi les preuves cliniques que nous possédons de l'intervention possible d'un mécanisme immunologique dans ces états pathologiques :

- Association de la maladie sérique à la périarterite noueuse
- Association de la périarterite noueuse à l'asthme et sa détermination par certains médicaments
- Association du rhumatisme articulaire aigu à l'urticaire et à l'éosinophilie après une infection et en présence d'anticorps aux streptocoques
- La possibilité de recréer par l'hydralazine les manifestations du lupus érythémateux disséminé

— De plus, de nombreux phénomènes sérologiques et immunologiques ont été notés au cours de certaines de ces maladies :

- Il a été démontré que la gamma globuline se localise dans les lésions
- Des expériences ont démontré ce qui suit :

On observe une dégénérescence fibrinoïde pendant la maladie sérique expérimentale, l'anaphylaxie, le phénomène d'Arthus et aussi au cours d'un grand nombre de maladies du collagène.

La possibilité de reproduire chez les chiens, par l'administration d'hydralazine et par sensibilisation expérimentale, ces lésions pathologiques.

La prévention de la myocarde produite par l'injection de sérum de cheval par les anti-histaminiques.

Des expériences faites par l'auteur lui-même ont révélé les faits suivants :

- 1° L'irradiation totale par rayons X des lapins réduit les lésions vasculaires dues à la sensibilisation et produit un effet analogue à celui de la moultarde à l'azote.
 - 2° La sensibilisation à la toxine streptococcique produit des lésions vasculaires caractéristiques.
 - 3° Une hypergammaglobulinémie ressemblant à celle cliniquement observée dans les maladies du collagène se produit dans l'angéite vasculaire expérimentalement provoquée.
 - 4° Les lésions et l'hypergammaglobulinémie peuvent être réduites et empêchées au moyen des stéroïdes.
 - 5° Chez les lapins, la surrenalectomie intensifie ces phénomènes dus à la sensibilisation.
 - 6° Les lésions vasculaires peuvent être provoquées par sensibilisation passive.
- Les preuves auto-immunologiques de ces maladies sont encore peu nombreuses.

Rhumatisme articulaire aigu pour ces raisons on peut admettre théoriquement que les infections à streptocoques provoquent une modification du myocarde qui devient antigénique ce qui amène la formation d'auto-anticorps dirigés contre lui

Polyarthrite rhumatoïdale éolutive là encore, on peut admettre que le tissu conjonctif devient antigénique sous l'influence de l'infection et de facteurs métaboliques

Le lupus érythémateux disséminé le mécanisme de formation de la cellule L.E. donne à penser que le noyau cellulaire est peut être antigénique plus particulièrement du fait qu'il a été possible de recréer au moyen de sérums anti leucocytaires une cellule pseudo L.E.

Il a été démontré que la gammaglobuline se localise dans la cellule L.E. Lorsqu'il existe une anémie hémolytique auto-immune le test de Coombs est positif dans le lupus érythémateux disséminé

D'autres anticorps auto immuns ont été trouvés au cours de cette maladie

La mise en contact d'extraits tissulaires provenant d'individus normaux avec la gammaglobuline d'un malade atteint de lupus érythémateux produit une fixation du complément

Dermatomyosite comme beaucoup de malades atteints de cette maladie présentent aussi des symptômes de carcinomatose on peut supposer qu'il y a dans cette maladie une sensibilisation au tissu néoplasique

Bien que séduisante la théorie selon laquelle il y aurait des relations de cause à effet entre l'hypersensibilisation et au moins quelques maladies collagènes il est appuyée que sur des preuves circonstanciées et il est impossible d'en tirer des conclusions définitives

ZUSAMMENFASSUNG

Die Allergologen haben an den Bindegeweberkrankungen großes Interesse. Folgende Erkrankungen werden in Erwägung gezogen. Periarthritis nodosa, Lupus erythematoses disseminatus, akutes Rheumafieber, rheumatoide Arthritis, Scleroderma, Dermatomyositis und thrombotische thrombocytopenische Purpura.

Folgende klinische Erfahrungen lassen immunologische Mechanismen bei diesen Erkrankungen vermuten:

Verbindung von Serumkrankheit und Periarthritis. Verbindung von Periarthritis nodosa mit Asthma, deren kausale Zusammenhänge mit Drogen, die Verbindung von rheumatischem Fieber mit Urticaria, Eosinophilie.

• • • • •

• • • • •

Krankheiten einige immunologische und serologische Phänomene, die Lokalisierung von Gamma Globulinen in den Läsionen konnte aufgezeigt werden.

Experimentell konnte gezeigt werden Auftreten von Fibrin oder Degeneration bei experimenteller Serumkrankheit, Anaphylaxie, Arthus Phänomen und bei vielen der Bindegeweberkrankungen Reproduktion dieser pathologischen Läsionen durch experimentelle Sensibilisierung und durch

Hydralazingabe bei Hunden Verhütung von Pferdeserummyocarditis durch Antihistamine Von uns durchgeführte Experimente zeigten folgende Ergebnisse

1 Röntgenbestrahlung des Gesamtkörpers von Kaninchen reduziert die vaskulären Läsionen die durch Sensibilisierung bedingt sind und ähnelt so der Wirkung von Stickstoff I ost 2 Streptokokkentoxin sensibilisierung zeitigte typische Gefassläsionen 3 Eine Hypergammaglobulinämie ähnlich der klinisch bei Bindegeweberkrankungen gefundenen konnte bei experimentell erzeugter allergischer Vasculitis nachgewiesen werden 4° Die Läsionen und die Hypergammaglobulinämie werden durch Stereoidc vermindert oder vermieden 5° Die Entfernung der Nebennieren vergrößert bei Kaninchen diese Sensibilisierungsphanomene 6° Gefassläsionen können durch passive Sensibilisierung hervorgerufen werden

Über eine mögliche Auto Immun Natur dieser Erkrankungen ist noch wenig bekannt

Rheumatisches Fieber es wird die Theorie aufgestellt dass die Streptokokkeninfektion eine Änderung des Myocards bedingt so dass dieses nunmehr antigen wird und die Bildung von Antimyocard Autoantikörpern bewirkt

Rheumatische Arthritis auch bei dieser Erkrankung wird angenommen dass das Bindegewebe durch Infektionen oder Stoffwechselstörungen so verändert wird dass es nachher antigen ist

Lupus erythematodes disseminatus Der Mechanismus der L E Zellbildung lässt vermuten dass möglicherweise die Zellkerne antigen sein könnten besonders seit der Reproduktion von Pseudo L E Zellen mittels antileukozytären Seren Gammaglobulin konnte in den L E Zellen nachgewiesen werden positiver Coombstest bei Lupus erythematodes disseminatus bei Vorhandensein einer auto immunen hämolytischen Anämie das Auffinden von anderen auto immunen Antikörpern bei dieser Erkrankung Auftreten einer Komplementbindung bei Verwendung von Gamma Globulinen an S L F erkrankter Patienten und normalen Gewebs extrakten

Dermatomyositis da viele der Patienten eine Carcinomatose haben wird vermutet dass bei dieser Erkrankung eine Sensibilisierung gegen das neoplastische Gewebe auftreten konnte

Wenn auch die Theorie eines möglichen Kausalzusammenhanges zwischen einer Überempfindlichkeit und wenigstens einiger dieser Bindegeweberkrankungen vieles für sich hat so ist sie doch nur auf Indizienbeweise gestützt und berechtigt daher nicht auf entgültige Schlüsse

RESUMEN

El alergista está profundamente interesado en las enfermedades del tejido conectivo que incluyen *periarteritis nodoa* *lupus eritematoso* *fiebre reumática* *artritis reumatoide* *escleroderma* *dermatomyositis* y *purpura trombopénica*

La evidencia clínica en favor de un mecanismo inmunológico es la siguiente la asociación de enfermedad del suero y *periarteritis* la asociación de *periarteritis nodosa* y asma también con drogas la asociación de fiebre

reumática con urticaria y eosinofilia precedida de una infección y con anticuerpos antistreptococos. Además los síntomas de SLE pueden ser producidos por hidralizina, muchos fenómenos inmunológicos y serológicos aparecen en varias de las enfermedades citadas y se ha podido demostrar la localización de gama globulina en las lesiones.

Experimentalmente se ha encontrado una degeneración fibrinoide en la enfermedad del suero experimental, el fenómeno de Arthus, la anafilaxia y muchas enfermedades del colágeno. Estas lesiones se han podido reproducir en el perro por administración de hidralizina y también durante la sensibilización experimental y la miocarditis causada por suero de caballo ha podido ser evitada por el uso de antihistamínicos. Experiencias realizadas por los autores indican: 1º Irradiación total del cuerpo en el conejo por rayos X reducen las lesiones vasculares producidas por sensibilización, un efecto similar al de la mostaza nitrogenada, 2º la sensibilización con toxina estreptocócica produce lesiones vasculares típicas, 3º la hipergamaglobulinemia encontrada en la vasculitis alérgica experimental es clínicamente semejante a la que se ve en las enfermedades del colágeno, 4º tanto las lesiones como la hipergamaglobulinemia pueden ser reducidas o evitadas por los esteroides, 5º la extirpación de las suprarrenales en el conejo acentúa estos fenómenos y 6º las lesiones vasculares pueden ser provocadas por sensibilización pasiva. La evidencia sobre la naturaleza auto inmune de estas enfermedades es todavía más escasa.

Fiebre reumática. Se supone que la infección estreptocócica produce modificaciones en el miocardio que lo hacen antigénico formándose entonces anticuerpos anti miocardio.

Artritis reumatoide. Se supone también que por infección o influencias metabólicas el tejido conectivo se hace antigénico.

Lupus eritematoso sistémico. El mecanismo de formación de la célula LE sugiere la posible antigenicidad del núcleo celular. Se ha podido demostrar la localización de gama globulina en la célula LE, el test de Coombs es positivo en el SLE en presencia de anemia autohemolítica. También se han encontrado otros anticuerpos auto inmunes en esta enfermedad y se ha encontrado una fijación de complemento utilizando gama globulina de pacientes con SLE y extractos de tejidos normales.

Dermatomiositis. Como muchos pacientes tienen carcinomatosis, se ha postulado la sensibilización al tejido neoplásico.

El autor considera que si bien hay evidencias en favor de una relación causal entre la hipersensibilidad y algunas enfermedades del colágeno no se justifican por el momento conclusiones definitivas.

BIBLIOGRAPHY

1. CRIEP (L. H.) *The Allergist's Stake in Collagen Disease* Journal of Allergy 28:4 328-345 1957
2. CLARA (E.) and HAYLAN (B. I.) *Endocardial Arterial and Other Mesenchymal* Arch Path 24 458 1937
3. " *Sulfathiazole Therapy with Autopsies* I A M A.

- 4 GRUBER (G H) *Zur Frage der Periarthritis Nodosa mit besonderer Beruecksichtigung der Gallenblasen und Nieren Beteiligung* Virchows Arch f Path Anat 258 441 1925
- 5 WILSON (K S) and ALEXANDER (H L) *The Relation of Periarthritis Nodosa in Bronchial Asthma and Other Forms of Human Hypersensitivity* J Lab et Clin Med 30 195 1945
- 6 RAKEMANN (E M) and GREENE (J E) *Periarthritis Nodosa and Asthma* Tr A Am Physicians 45 112 1939
- 7 MILLER (G) HOYT (J C) and POLLACK (B H) *Bilateral Renal Vein Thrombosis and the Nephrotic Syndrome Associated with Lesions of Periarthritis Nodosa* Am J Med 17 856 1954
- 8 ADELSON (L) *Periarthritis Nodosa in Infancy Report of a Case Following Allergic Reactions to Penicillin* J Pediat 39 346 1951
- 9 VAN WYK (J J) and HOFFMAN (C R) *Periarthritis Nodosa a Case of Fatal Exfoliative Dermatitis Resulting From Dilantin Sodium Sensitization* Arch Int Med 111 605 1948
- 10 MILLER (H G) and NELSON (M G) *Periarthritis Developing During Antibiotic Therapy with Arsenicals* Case Report Lancet 2 200 1945
- 11 MCCORMICK (R V) *Periarthritis Occurring During Propylthiouracil Therapy* J A M A 144 1353 1950
- 12 GIBSON (P C) and QUINLAN (J T) *Periarthritis Nodosa in Thiourea Therapy* Lancet 2 108 1945
- 13 DALLEISH (P G) *Polyarthritis Nodosa After Thiouracil* Lancet 2 319 1952
- 14 RICH (A R) *The Role of Hypersensitivity in Periarthritis Nodosa as Indicated by Seven Cases Developing During Serum Sensitivity and Sulfonamide Therapy* Bull Johns Hopkins Hosp 71 123 1942
- 15 RICH (A R) *Hypersensitivity to Iodine as Cause of Periarthritis Nodosa* Bull Johns Hopkins Hosp 77 43 1945
- 16 REIMANN (H A) PRICE (A H) and HERBUT (P A) *Trichinosis and Periarthritis Nodosa Differential Diagnosis Possible Relationship* J A M A 122 274 1943
- 17 GELFAND (M L) and ARONOFF (S) *Periarthritis Nodosa Possible Relation to the Increased Usage of the Sulfonamides* Ann Int Med 30 919 1949
- 18 ROSENAK (B D) and MASCHMEYER (R H) *Periarthritis Nodosa Possibly Due to Sulphathiazine Sensitivity* Lancet 21 305 1945
- 19 COODMAN (J J) *Periarthritis Nodosa with Recovery Report of Unusual Case Apparently Due to Sulfadiazine* Ann Int Med 28 181 1948
- 20 RICH (A R) *Additional Evidence of the Role of Hypersensitivity in the Etiology of Periarthritis Nodosa Another Case Associated with a Sulfonamide Reaction* Bull Johns Hopkins Hosp 71 375 1942
- 21 CONTRATTO (A W) *Periarthritis Nodosa Report of Two Cases One with Spontaneous Reference to Sensitivity Factors* Arch Int Med 80 567 1947
- 22 FRIDENTHAL (M) and CAGAN (R N) *Periarthritis Nodosa Associated With the Use of a Proprietary Mercurial Preparation (A Case with Serial Electrophotoetic Patterns)* Am Pract et Dig t Treat 3 218 1952
- 23 RYTAND (D A) BLUMHART (D W) and COX (A J) *Periarthritis Nodosa Following Dermatitis of Poison Oak and of Primrose* Stanford M Bull 6 319 1948
- 24 PERRY (H M Jr) and SCHROEDER (H A) *Syndrome Similar to Collagen Disease Caused by Hydrocortisone (Apresoline)* J A M A 154 670 673 1954
- 25 FEDER (I A) *Fibrotic Syndrome During Prolonged Hydrocortisone Treatment for Hypertension* New Eng J Med 251 273 275 1954
- 26 SCHACKMAN (N H) SWELLER (A I) and MORRISON (M) *Syndrome Simulating Acute Lupus Erythematosus Appearance After Hydrocortisone (Apresoline) Therapy* J A M A 155 1492 1954

- 27 STOKES (J H) and MADDERN (J I) *Discussion of Acute Disseminated Lupus Erythematosus* Arch Dermat et Syph 25 854 1932
- 28 KAPOSI (M K) *Neue Beiträge zur Kenntnis des Lupus Erythematosus* Arch f Dermat u Syph 4 36 1872
- 29 HARGRAVES (M M) *The LE Cell Phenomenon* Proc Staff Meet Mayo Clin 27 419 1952
- 30 HURLSTING (L A) *Acute Disseminated Lupus Erythematosus* N Clin North America 35 399 1951
- 31 FOX (R A.) *Disseminated Lupus Erythematosus An Allergic Disease* Arch Path 36 311 1943
- 32 HOFFMAN (B J) *Sensitivity to Sulfadiazine Resembling Acute Disseminated Lupus Erythematosus* Arch Dermat et Syph 51 190 1945
- 33 BAUER (J) and ARNDAL (O) *Arthritic Syndromes II Rester Disease Followed by Endocarditis and Lupus Erythematosus Disseminatus After Sulfathiazole Treatment* M Rec 159 277 1956
- 34 ADELSON (E) HEITZMAN (E J) and FENNESSEY (J F) *Thrombocytopenic Purpura* A.M.A Arch Int Med 94 42 1954
- 35 FITZGERALD (P J) AUERBACH (O) and FRANE (E) *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (Platelet Thrombosis of the Capillaries Arterioles and Venules)* Blood 2 519 1947
- 36 GENDEL (B R) YOUNG (J M) and KRILIA (A P) *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura* Am J Med 13 3 1952
- 37 MARCH (H W) *The Diffuse Vascular Lesion of So Called Thrombotic Thrombocytopenic Purpura* Circulation 10 43 1954
- 38 EHRLICH (W E) and SEIFTER (W E) *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Caused by Iodine Report of a Case* Arch Path 47 446 1949
- 39 SHLAUMANN (J) and INTROZZI (P) *Sulla Fisiologia e Sulla Alterazione Sistemica degli Organi Ematopoietici del Lupus Eritematoso Acuto* Haematologica 11 635 1931
- 40 REIN (C R) and KONSTANT (G H) *Lupus Erythematosus Serologic and Chemical Aspects* Arch Dermat et Syph 611 898 1950
- 41 HANSEN (K B) *Clinical Electrophoresis in Collagen Disease II Collagen Diseases Common Characteristics* Acta Medica Scandinavica Suppl 309 318 1955 36
- 42 GROSS (L) *Cardiac Lesions in Libman Sacks Disease with Consideration of its Relationship to Acute Diffuse Lupus Erythematosus* Am J Path 16 375 1950
- 43 VON GLAHN (W C) HALL (J W) and SUN (S C) *Arteritis in Guinea Pig Produced by Emboli of Cotton Resembling the Arteritis of Hypersensitivity* Am J Path 30 1129 1954
- 44 WATERS (L L) and de SUTO NAJY (G I) *Circulatory Factors in the Pathogenesis of Experimental Arteriole Necrosis* Yale J Biol Med 22 751 1950
- 45 CASA (G) and PIERAGNOLI (E) *The Ninth International Congress on Rheumatic Diseases* Bulletin on Rheum Dis 8 139 146 1957
- 46 GERMUTH (F G) Jr *A Comparative Histologic and Immunologic Study in Rabbits of Induced Hypersensitivity of the Serum Sickness Type I* Exper Med 97 257 282 1953
- 47 GERLACH (W) *Studien über hyperergische Entzündung* Virchows Arch f Path Anat 247 294 1923
- 48 RICH (R A.) VOISIN (G) and BANG (F B) *Electron Microscopic Studies of the Alteration of Collagen Fibrils in the Arthus Phenomenon* Bull Johns Hopkins Hosp 92 222 243 1953

- MASUGI (M) and SATO (Y) *Über die allergische Gewebsreaktion der Niere
Zu gleich ein experimenteller Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulo-
nephritis und der Periarthritis Nodosa* Virchows Arch f Path Anat 293
615 1934
- RICH (A R) and GREGORY (J E) *The Experimental Demonstration That
Periarthritis Nodosa Is a Manifestation of Hypersensitivity* Bull Johns Hop
kins Hosp 72 65 1943
- MOORE (F J) RIDGE (G H) HUNTINGTON (R W) HALL (E M) GRIFFITH
(S C) and KNOWLES (R G) *Production of Acute Rheumatic Like Lesions
in Mice* Proc Soc Exper Biol et Med 65 102 1947
- Editorial *Allergic Ca dutis* JAMA 137 1055 1948
- CAVELTI (P A) *Studies on Pathogenesis of Rheumatic Fever* Arch Path 44
1 1947
- CAVELTI (P A) *Autoantibodies in Rheumatic Fever* Proc Soc Exper Biol
et Med 60 379 1945
- CRIEP (L H) and MAYER (L D) *Experimental Collagen Disease From Hyper-
sensitization to Streptococcus Toxin* J Allergy 20 243 254 1949
- COLENS (P) *The Experimental Hydrallamine Disease and Its Similarity to
Disseminated Lupus Erythematosus* J Lab et Clin Med 47 444 1956
- KYSER (A F) MCCARTER (C J) and STENGLE (J) *The Effect of Antihistamine
Drugs Upon Serum Induced Myocarditis in Rabbits* J Lab et Clin Med
32 379 1947
- CRIEP (L H) MAYER (L D) and COHEN (S G) *The Effect of X radiation
on Hypersensitivity* J Allergy 31 373 385 1950
- HUSSEY (R G) *Modified Anaphylactoid Reaction Induced by X rays* Proc
Soc Exper Biol et Med 19 22 1921
- MURPHY (J B) and STURM (E J) *A Comparison of the Effects of X ray and
Dry Heat on Antibody Formation* J Exper Med 41 245 1925
- TALIAFERRO (W H) TALIAFERRO (L G) and SIMMONS (E L) *Increased
Parasitemia in Chicken Malaria (Plasmodium Gallinaceum and P. Lophurae)
Following X irradiation* J Infect Dis 77 158 1945
- CRADDOCK (C G) and LAWRENCE (J S) *The Effect of Roentgen Irradiation on
Antibody Formation in Rabbits* J Immunol 60 241 1948
- FISCHEL (E F) LE MAY (M) and KABAT (E A) *The Effect of Adrenocortico-
trophic Hormone and X rays on the Amount of Circulating Antibody* J Immu-
nol 61 89 1949
- HEKTOEN (L) *The Influence of the X rays on the Production of Antibodies*
J Infect Dis 17 415 1915
- HEKTOEN (L) *Further Studies on the Effects of the Roentgen ray on Antibody
Production* J Infect Dis 20 28 1918
- HEKTOEN (L) *Further Observations on the Effects of Roentgen radiation and
Splenectomy on Antibody Production* J Infect Dis 27 23 1920
- BURKANTZ (S C) DAMMIN (G J) WILSON (K S) JOHNSON (M C) and
ALEXANDER (H L) *Inhibitory Effect of Nitrogen Mustard (Bis Beta Chlor
Ethylamine) on Lesions of Experimental Serum Hypersensitivity* Proc
Soc Exper Biol et Med 72 21 26 1949
- DAMMIN (G J) and BURKANTZ (S C) *Modification of Bacterial Response in Expe-
rimental Hypersensitivity* JAMA 139 358 1949
- WATSON (R F) ROTHBARD (S) and SWIFT (H F) *Relationship of Postscarla-
tinal Arthritis and Ca dutis to Rheumatic Fever* JAMA 128 1145 1945
- CRIEP (L H) SCHEPANTZ (A L) LEVINE (M I) and TOTTER (R S) *Serum
Electrophoretic Pattern in Experimental Hypersensitivity* J Allergy 26
519 532 1955
- REINER (M) *Effect of Cortisone and Adrenocort*

- Proteins in Disseminated Lupus Erythematosus* Proc Soc Exper Biol et Med 74 529 1950
- 72 CRIEP (L. H.) WEIGLER (R. R.) and MAYER (L. D.) *Effect of Adrenal Cortex in Allergy I Effect on Experimental Hypersensitiveness* J Allergy 23 541 1952
- 73 GERNIUTH (F. G. Jr.) *The Mechanism of Action on Cortisone in Experimental Hypersensitivity II Hypersensitivity of the Serum Sickness Type* J Exper Med 98 1 12 1953
- 74 CRIEP (L. H.) MAYER (L. D.) and MENCHANA (O. E.) LOZANO *The Effect of Adrenalectomy on Experimental Hypersensitiveness* J Allergy 22 314 329 1951
- 75 COHEN (S. G.) MAYER (L. D.) and CRIEP (L. H.) *The Experimental Production of Arteritis by Passive Sensitization* J Immunol 66 487 496 1951
- 76 ALSTON (J. M.) CHENG (H. K.) and SHORT (R. H. D.) *Unsuccessful Attempts to Produce Periarteritis Nodosa Experimentally* J Path et Bact 59 490 1947
- 77 MORE (R. H.) and McLEAN (C. R.) *Lesions of Hypersensitivity Induced in Rabbits by Massive Injections of Horse Serum* Am J Path 25 581 587 1949
- 78 EHRLICH (W. F.) SEIFTER (J.) and FORMAN (C.) *Experimental Serum Disease a Pathogenic Study* J Exper Med 89 23 35 1949
- 79 MILLER (C. P.) *Spontaneous Interstitial Myocarditis in Rabbits* J Exper Med 40 543 551 1924
- 80 EHRLICH (W. E.) *The Significance of Tissue Reactions Caused by Antigens* JAMA 135 94 97 1947
- 81 VIALE (J. B.) *The Manifestations and Mechanisms of Vascular Allergy A Critical Review* Ann Allergy 7 124 149 1949
- 82 COHEN (S. G.) WALSH (J. W.) and DZURY (D. S.) *The Effect of Biologic and Chemical Agents on the Experimental Production of Arteritis by Passive Sensitization II Nitrogen Mustard* Journal Immun 73 2 1954
- 83 CRIEP (L. H.) *Collagen Disease Its Relation to Hypersensitiveness* J Allergy 20 116 132 1949
- 84 GOTTLIEB (P. M.) STUPNIKER (S.) SANDBERG (H.) and WOLDOW (I.) *Erythrocyte Auto Sensitization* Am J Med Sc 233 196 1957
- 85 HARRINGTON (W. J.) WINICK (V.) and ARIMURA (G.) *The Autoimmune Thrombocytopenias* Progress in Hematology 1 166 Grune and Stratton 1956
- 86 SYMON (W. E.) ROBY (R. J.) BOND (W. H.) *Some Observations on Hyperglobulinemic Purpura* Am J Med Sc 234 196 1957
- 87 McLEAN (C. R.) FITSGERALD (J. D. L.) YOUNGHUSBAND (O. Z.) and HAMILTON (J. D.) *Diffuse Glomerulonephritis Induced in Rabbits by Small Intravenous Injections of Horse Serum* Arch Path 58 1 1951
- 88 MORE (R. H.) and WALSH (D.) *Diffuse Glomerulonephritis Produced in Rabbits by Massive Injections of Bovine Serum Gamma Globulin* J of Exp Med 89 541 1949
- 89 MacKAY (I. R.) *Primary Biliary Cirrhosis Showing A High Titer of Autoantibody* NE J M 258 185 1958
- 90 BROCKMAN (H.) BRILL (J.) and FREUD (J.) *Komplementablennung mit Organextrakten von Rheumatikern — BBF — Reaktion bei sogenanntem akutem Gelenkrheumatismus* Klin Wchschr 16 502 1937
- 91 REJHOLEC (V.) and WAGNER (V.) *Response by Antibodies to Tissue Antigens in the Course of Rheumatic Fever* Annals of the Rheum Dis 15 364 372 1956
- 92 OSLER (A. G.) HARDY (P. H.) and SHARP (J. T.) *The Fixation of Complement by Human Sera and Alcoholic Extracts of Human Cardiac Tissue* Amer J Syph 38 554 566 1954
- 93 VORLAENDER (K. O.) *Weitere Untersuchungen zur Frage der klinischen Bedeutung von Auto Antikörpern nachweisen beim Rheumatismus und bei anderen*

- deutschen Organerkrankungen Ztschr d Ges Exper Med 120 9 1954
- 94 CAVELTI (P A) *Studies on the Pathogenesis of Rheumatic Fever I Experimental Production of Autoantibodies to Heart Skeletal Muscle and Connective Tissue* Archives of Pathology 44 1 1947
 - 95 CAVELTI (P A) *Autoantibodies in Rheumatic Fever* Proc Exp Soc Exper Biol and Med 60 376 1945
 - 96 CAVELTI (P A) *Studies in the Pathogenesis of Rheumatic Fever III Cardiac Lesions Produced in Rats by Means of Autoantibodies to Heart and Connective Tissue* Arch Path 44 23 1947
 - 97 REJHOLEC (V) VANCURA WAGNER (V) MANDLIKOVÁZ *Immunotoxicity of Kidney Organic Antigens in Glomerulonephritis* Sborn Lek 54 195 1956
 - 98 REJHOLEC (V) WAGNER (V) MANDLIKOVÁZ *Organic Myocardial Antigens* Sborn Lek 54 217 224 1952
 - 99 FISCHER (E E) and PALLI (R H) *Serological Studies in Rheumatic Fever* J Exp Med 89 669 1949
 - 100 CAVELTI (P A) *Autoimmunologic Disease* J Allergy 26 93 106 1953
 - 101 VORLAENDER (K O) FITTING (V) and BLANKENHEIM (H) *Auto Allergy and Rheumatismus* Ztschr Rheumaforsch 13 276 296 1954
 - 102 STEFFEN (C) *The Formation of an Antibody which Sinks and Becomes Sessile in the Connective Tissue Cells in the Blood of Polyarthritics and Endocarditis Patients* Wien Ztschr inn Med 35 422 429 1934
 - 103 STEFFEN (C) and SCHENDLER (H) *Untersuchungen über die Eigenschaften der in Serum von Polyarthritikern und von Patienten mit Rheumatischer Endocarditis Vorkommenden Substanz mit den Merkmalen eines Gewebsspezifischen Antikörpers* Schweiz Ztschr Allg Path 18 287 302 1935
 - 104 ROBINSON (J J) *Rheumatic Fever Pathogenesis and The caps in Relation to Streptococcal Tissue Injury* Arch Pediat 61 6 19 1944
 - 105 HAGERMAN (G) *Infection Allergy and the Pathogenesis of Rheumatic Disease* Acta Rheumatologica Scan 1 209 234 1953
 - 106 LANSBURY (J) CROSSBY (W R) and BELLO (C T) *Pre-emptive Reaction of Serum From Cases of Rheumatoid Arthritis with Homologous Tissue Extracts* Am J Med Sc 220 414 417 1950
 - 107 FINCH (S C) ROSS (J R) and EASLON (F) *Immunologic Mechanisms of Leukocyte Abnormalities* J Lab et Clin Med 42 555 569 1953
 - 108 MIESCHER (P) *Immunophagocytose de Elements Cellulaires dans le Sang* Schweiz M d Wchnschr 83 216 218 1953
 - 109 MIESCHER (P) and FALCONET (M) *Absorption of LE Factor by Isolated Cell Nuclei* Experientia 10 252 253 1954
 - 110 HOLMAN (H R) and YUNICKEL (H G) *Affinity Between the Lupus Erythematosus Serum Factor and Cell Nuclei and Nucleoprotein* Science 126 162 163 1957
 - 111 SELIGMAN (M) *Demonstration in the Blood of Patients with Disseminated Lupus Erythematosus a Substance Determining a Precipitation Reaction with Donkey Donkey Antisera* A d Corapte Rendu 245 243 245 1957
 - 112 HELLER (F) and ZIMMERMAN (H J) *Neutrophilic* Arch Int Med 97 403 408 1956
 - 113 DELACRETAS (J) INDERBITZIN (T) and MIESCHER (P) *Les Phénomènes Pseudo LE* J Suisse Med 81 1103 1108 1954
 - 114 KURNICK (N B) SCHWARTZ (L) PARISON (S) and LEE (S) *A Specific Inhibitor of Human Deoxyribonuclease and an Inhibitor of the Lupus Erythematosus Cell Phenomenon from Leukocytes* J Clin Invest 32 193 201 1953
 - 115 KERNICA (N D) *Interaction of Serum with the Leukocyte Inhibitor of Deoxyribonuclease and the Lupus Erythematosus Cell Phenomenon* Am J Med 14 753 754 1953

- 116 VASQUEZ (J. J.) and DIXON (I. J.) *Immunohistochemical Study of Lesions in Rheumatic Fever Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis* Lab Invest 6 205 217 1957
- 116a DIXON (F. J.) Personal Communication
- 117 ACKROYD (J. F.) *The Pathogenesis of Thrombocytopenic Purpura due to Hypersensitivity to Sedormil* Clin Sc 7 249 1949
- 118 WEISFLEE (L.) SPEAR (P. W.) and SASS (M.) *Quinidine Induced Thrombocytopenic Purpura* Am J Med 17 414 1954
- 119 BOLTON (F. G.) and DAMESHEK (W.) *Thrombocytopenic Purpura due to Quinidine I Clinical Studies* Blood 11 527 1956 II *Serologic Mechanisms* Blood 11 547 1956
- 120 STEFANINI (M.) CHATTERJEE (J. B.) DAMESHEK (W.) ZANNO (L.) and SANTIAGO (E. P.) *Studies on Platelets II The Effect of Transfusion of Platelet Rich Polycythemic Blood on the Platelets and Hemostatic Function in Idiopathic and Secondary Thrombocytopenic Purpura* Blood 7 53 1952
- 121 HARRINGTON (W. J.) MINNICH (V.) HOLLINGSWORTH (J.) and MOORE (C. V.) *Demonstration of a Thrombocytopenic Factor in the Blood of Patients with Thrombocytopenic Purpura* J Lab and Clin Med 31 1 1951
- 122 DALSGAARD (J.) et MALINVAUD (G.) *Examen critique des methodes immunologiques employées pour l'etude des purpuras thrombopéniques* Sang 28 1 1957
- 123 LEE (S. L.) and SANDERS (M.) *A Disorder of Blood Coagulation in Systemic Lupus Erythematosus* J Clin Investigation 34 1814 1955
- 124 DAMESHEK (W.) *Systemic Lupus Erythematosus A Complex Autoimmune Disorder* Ann of Int Med 48 707 730 1958
- 125 LEE (S. L.) *Clinical Experiences with the LE Cell Test* J Mt Sinai Hosp 32 74 78 1955
- 126 FRICK (P. G.) *Acquired Circulating Anti Coagulants in Systemic Collagen Disease* Blood 10 691 706 1955
- 127 MICHAEL (S. R.) VURAL (I. L.) BASSEN (F. A.) and SCHAEFER (L.) *The Hematologic Aspects of Disseminated (Systemic) Lupus Erythematosus* Blood 6 1059 1072 1951
- 128 DUBOIS (E. L.) *Acquired Hemolytic Anemia as the Presenting Symptom of Lupus Erythematosus Disseminatus* Am J Med 12 197 204 1952
- 129 PISCIOTTA (A. V.) GILBERTI (J. J.) GREENWALT (T. J.) and ENGSTROM (W. W.) *Acute Hemolytic Anemia in Disseminated Lupus Erythematosus* Am J Clin Path 21 1139 1144 1951
- 130 FJELDE (A.) *A Modification of the Schleicher Technique for Detecting the Erythrocyte Aggregation Factor in Serum* Science 113 750 1951
- 131 SCHLEICHER (E. M.) *Erythrocyte Aggregation Factor in the Plasma and Serum of Patients with Acute Lupus Erythematosus* Science 113 558 1951
- 132 GAJDOSI (D. C.) *An Autoimmune Reaction Against Human Tissue Antigens in Certain Chronic Diseases* Nature 179 666 668 1957
- 133 BYWATERS (E. G. L.) and ROSE (G. A.) *Discussion on Hypersensitivity and the Collagen Diseases* Proceedings of the Royal Society of Medicine 49 287 297 1956
- 134 CLARK (W. G.) and JACOBS (E.) *Experimental Non Thrombocytopenic Vascular Purpura A Review of the Japanese Literature with Preliminary Confirmatory Report* Blood 5 320 1950
- 135 DAMESHEK (W.) *Acute Vascular Purpura An Immune Vascular Disorder* Blood 8 382 1953
- 136 KURNICK (N. B.) *The Pseudo-LE Cell Phenomenon with Report of a Case* Blood 12 382 1957
- 137 CROFT (R. J.) *Current Views on Pathogenesis and Therapy of Rheumatic Fever* Amer Jour of Med 422 436 1957

LE LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX DISSÉMINÉ LE PHÉNOMÈNE L E ET LES SÉRO RÉACTIONS ANTI SUBSTANCES NUCLÉAIRES

par

P MIESCHER (*)

[Polyclinique Médicale Universitaire de Bâle (Directeur Prof O Csüll)]

Le lupus érythémateux disséminé est connu depuis des années comme une affection s'accompagnant facilement des sensibilisations à l'égard de différents antigènes et tout particulièrement des iso antigènes des groupes érythrocytaires y compris ceux possédant une faible antigenicité (Callender (1) 1945/46) Depuis lors une multiplicité d'immuno réactions a été observée dans cette affection On a été particulièrement frappé par la fréquence d'auto anticorps cellulaires à l'égard de tissus les plus divers anticorps contre noyaux érythrocytes thrombocytes facteurs de coagulation (VIII IX thromboplastine) rein cœur foie Signalons enfin l'existence de certains phénomènes qui se rattachent à des réactions auto immunes réaction de Wassermann positive l'hémagglutination d'hématies de mouton sensibilisées (18)

De tous ces phénomènes celui découvert par Hargraves Richmond et Morton (6) en 1948 et appelé phénomène L E a retenu la plus grande attention étant donné sa spécificité dans cette affection Nous résumons brièvement ses caractéristiques le facteur L E est une gamma globuline de faible mobilité électrophorétique ayant un point iso électrique relativement élevé qui se présente à l'ultracentrifugation comme un composant du type 7S (4) Ce facteur est responsable du phénomène L E sous son influence les leucocytes subissent des altérations spécifiques constituées par la perte partielle de la basophilie du noyau son gonflement et l'effacement de sa structure chromatinière le cytoplasme se détache de ces noyaux « homogénéisés » D'autres leucocytes intacts enveloppent ces corps nucléaires libres et forment ainsi les cellules « L E » Celles-ci sont des leucocytes neutrophiles présentant en général un noyau repoussé à l'extrémité de la cellule par une masse importante polychromatique et ayant une structure diffuse plus ou moins homogène En se basant sur des études

(*) Avec l'aide de la Fondation E B Cell III Nous remercions M^{lle} M Fauconnet et M H Bratsch de leur collaboration

histiochimiques Klemperer et coll (11) ont supposé que la modification nucléaire consiste en une dépolymérisation des acides désoxyribonucléiques. Or cette hypothèse encore admise par la plupart des cliniciens a dû être abandonnée par Klemperer lui-même et son école en 1956 (12).

En clinique la spécificité du phénomène L.E. a été mise en doute par différents auteurs. On a dû reconnaître cependant que la plupart des phénomènes L.E. rencontrés dans des affections autres que le lupus érythémateux disséminé (L.E.D.) ont des caractères morphologiques particuliers qui permettent de les différencier du « vrai » phénomène. C'est pour cette raison que nous avons proposé de désigner ceux-ci comme des « pseudo-phénomènes L.E. » (2) il s'agit habituellement de « Tartcells » c'est à dire des phagocytes le plus souvent neutrophiles contenant des noyaux lymphocytaires non homogénéisés et encore très basophiles. On n'observe pas les modifications intracellulaires décrites plus haut.

Après avoir éliminé les pseudo-phénomènes L.E. il reste tout de même deux affections au cours desquelles le phénomène L.E. peut être observé et dont les critères morphologiques correspondent à ceux décrits dans le lupus érythémateux disséminé : a) L'apresoline (composé du type du hydralazine) à fortes doses peut provoquer chez certains malades un syndrome très analogue au lupus érythémateux disséminé la plupart de ces malades présentent à l'examen un phénomène L.E. typique (3 et 4). b) Enfin on a signalé au cours de la polyarthrite chronique évolutive (P.C.E.) l'apparition de ce phénomène typique dans un pourcentage qui varie d'un auteur à l'autre (5, 7, 9, 10, 20, 25, 30).

Pour préciser les différentes questions soulevées par l'apparition du phénomène L.E. il nous a paru indispensable de faire des études sérologiques. Nous savons en effet que l'expression morphologique des cellules et des tissus est limitée et que différents processus pathogéniques peuvent aboutir au même tableau morphologique.

Après avoir démontré que le facteur L.E. peut être absorbé par des noyaux cellulaires isolés (13) et en être élué après fixation nous sommes parvenus à le mettre en évidence par la réaction d'agglutination de l'anti-bouillie (15). Cette réaction s'est avérée très sensible. Le facteur L.E. réagit également avec des noyaux cellulaires d'origine animale (17). Le tissu dont les noyaux ont été isolés est indifférent. En pratiquant ce test avec des noyaux cellulaires isolés de tissus on peut ainsi différencier le facteur L.E. des leuco-agglutinines qui peuvent coexister avec lui et qui réagissent avec le cytoplasme des leucocytes et parfois avec des noyaux leucocytaires en raison des substances cytoplasmiques qui n'ont pu être éliminées.

Le résultat de nos études sur l'antigénicité du noyau cellulaire (14, 16) nous a incité à développer d'autres réactions sérologiques. La sensibilisation expérimentale d'animaux par des constituants antigéniques du leucocyte polynucléaire a montré que le cytoplasme est responsable de la spécificité antigénique du leucocyte. Le noyau du leucocyte pour sa part possède une autre spécificité qu'il partage avec d'autres noyaux cellulaires et qui n'est donc pas liée au seul leucocyte. Les nucléoprotéines s'en sont avérées indispensables à cette spécificité (16).

En appliquant ces données à la sérologie du lupus érythémateux disséminé il a pu être démontré en effet que le facteur L.E. peut être absorbé sur des nucléoprotéines d'origine animale et que par conséquent le test de

consommation de l'antiglobuline peut être effectuée avec la *nucleoprotéine* qui est une substance très peu soluble (7) L'acide désoxyribonucléique (DNA) constitue on le sait la substance fondamentale des nucleoprotéines. Par des essais d'absorption on a montré que le facteur L E peut également être en partie absorbé sur l'acide désoxyribonucléique tandis qu'on obtient des résultats négatifs avec l'acide ribonucléique. Les tests d'absorption avec l'acide désoxyribonucléique sont moins faciles à effectuer que ceux avec la nucléoprotéine à cause du pH acide de l'acide désoxyribonucléique et de sa grande solubilité. En appliquant la technique de l'hémagglutination passive il a pu être démontré qu'un sérum contenant le facteur L E agglutine des érythrocytes de mouton qui ont été préalablement traités avec l'acide tannique et recouverts de nucleoprotéine ou d'acide désoxyribonucléique (19). Actuellement nous nous servons de la *reaction de particules de latex* pour mettre en évidence ces réactions. Cette technique donne de meilleurs résultats.

D'autres auteurs ont signalé dans des publications simultanées ou postérieures une réaction entre le sérum L E et l'acide désoxyribonucléique (8, 23, 26, 27, 28). Polli et coll. (23) et Seligmann (26) ont mis en évidence cette réaction par une méthode de précipitation. Seligmann et Milgrom par une déviation du complément (27). Holman et Kunkel sont arrivés à la même conclusion par des méthodes indirectes (8). Tout récemment Seligmann et Robineaux (28) ont dissocié le complexe facteur sérique acide désoxyribonucléique et ont pu montrer que ce facteur est bien capable de provoquer le phénomène L E en présence de sérum normal. Ceci prouve d'une façon directe que c'est bien le facteur L E qui est mis en jeu.

Avec ces réactions sérologiques nous possédons de nouveaux moyens pour préciser la spécificité du phénomène L E et pour distinguer les pseudo-phénomènes L E. Dans ce but nous avons examiné le sang de malades atteints de polyarthrite chronique évolutive et de lupus érythémateux disséminé. Deux groupes servaient de témoins : l'un comportant des malades atteints d'affections articulaires dégénératives, l'autre des malades atteints d'affections variées non articulaires.

MÉTHODES

A *Phénomène L E d'après la méthode de Zimmer et Hargraves* (31)

B *Épreuve de consommation de l'antiglobuline par les noyaux cellulaires isolés* (voir fig. 1) (15, 18)

Cette seconde épreuve est basée sur le principe que les cellules chargées d'anticorps (facteur L E = gammaglobuline humaine) fixent les anticorps antiglobulines humaines et peuvent ainsi diminuer le titre d'un sérum anti-globuline.

1 *Préparation des noyaux cellulaires isolés* (16). Pour les recherches actuelles nous avons utilisé les noyaux cellulaires isolés du thymus de porc.

2 *Réaction entre les noyaux cellulaires et le facteur L E supposé du sérum du malade*. 10 mg de noyaux lyophilisés sont suspendus dans 1 ml du sérum du malade et 1 ml de sérum physiologique. Après une incubation

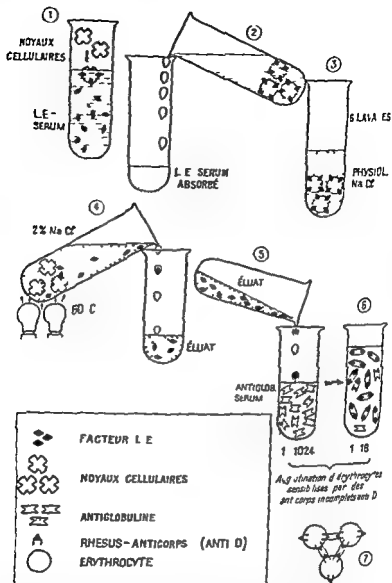


FIG 1 — Présentation schématique du test de consommation d'antiglobuline

- 1 Un ml de sérum + 8 mg de noyaux cellulaires lyophilisés. Un contrôle est toujours fait avec du sérum normal. Mettre à 37 °C pendant trente minutes.
- 2 Centrifuger et décanter le sérum.
- 3 Mettre en suspension les noyaux cellulaires dans de l'eau physiologique glacée et les laver jusqu'à ce que la solution d'eau physiologique soit exempte d'albumine (laver 6 à 7 fois).
- 4 Noyaux cellulaires + 0,5 ml d'une solution de NaCl à 2 p 100. Mettre d'abord à 4 °C pendant dix minutes puis au bain marie à 60 °C pendant vingt minutes. Centrifuger les noyaux après l'incubation à chaud.
- 5 Decanter l'éluat surnageant.
- 6 Mélanger à parties égales l'éluat et le sérum antiglobulinique. Les différentes dilutions du sérum antiglobulinique ne sont pas dessinées sur le schéma, elles doivent être mélangées séparément à l'éluat.
- 7 Test de Coombs pour la détermination du titre du sérum antiglobulinique (Agglutination d'érythrocytes sensibilisés par des anticorps incomplets anti D).

de trente minutes à 37° C les noyaux sont lavés sept fois à la température de 4° C avec du sérum physiologique (ou avec une solution glacée d'eau physiologique dans une centrifugeuse ordinaire). Le culot nucléaire ainsi lavé est ensuite mis en suspension dans 0,5 ml d'une solution à 2 p. 100 de NaCl. Après avoir bien mélangé la suspension nucléaire on l'incube pendant dix minutes à 4° C. On met la suspension dans un bain marie à 60° C en l'agitant toutes les cinq minutes. Au bout de vingt minutes on centrifuge à grande vitesse la suspension de noyaux cellulaires dans un récipient préalablement chauffé à 60° C. Ensuite le liquide exempt de cellules est soutiré au moyen d'une pipette et soumis à l'épreuve de consommation (voir plus loin).

3 *Sensibilisation d'érythrocytes O Rh + avec un sérum anti D* deux gouttes de sédiment d'érythrocytes sont mises en suspension dans trente gouttes de solution physiologique et mélangées avec dix gouttes d'un sérum anti D d'un titre d'environ 1/512. Le mélange est incubé pendant trente minutes à 37° C. Après trois lavages avec solution physiologique les hématies sont remises en suspension dans ce liquide à la concentration d'environ 5 p. 100 en volume.

4 *Épreuve de consommation proprement dite* Dans chaque quadrant d'une plaque de verre opaque divisée en 24 quadrants et chauffée à 37° C une goutte de l'éluat est mélangée avec une goutte d'un sérum antiglobuline puissant à six concentrations différentes (on choisit les concentrations du sérum antiglobuline de telle sorte que la plus grande des dilutions qui suivent une progression géométrique de 0,5 donne tout juste une hémagglutination positive de cellules chargées d'anticorps incomplets du système Rhésus). Après trois minutes on ajoute à chaque goutte une goutte de la suspension préparée d'érythrocytes O Rh+ chargés d'anticorps incomplets anti D et l'on mélange soigneusement. Exactement cinq minutes plus tard on lit le résultat. La consommation de l'antiglobuline se manifeste par une diminution du titre du sérum antiglobuline après contact avec l'éluat.

En pratique on compare toujours le résultat obtenu avec un sérum pathologique avec celui obtenu avec un sérum normal. Dans le cas d'un test positif les érythrocytes sensibilisés sont agglutinés par le mélange sérum antiglobuline éluat pathologique à un titre moins élevé qu'avec le mélange sérum antiglobuline éluat normal et les agglutinations érythrocytaires sont plus discrètes dans les concentrations plus fortes de l'antiglobuline 1+ diminution d'un titre 2+ diminution de 2 titres 3+ diminution de 3 titres etc (par exemple titre avec l'éluat normal 1/1024 Titre avec l'éluat pathologique 1/512 = 1+ 1/256 = 2+ 1/128 = 3+ etc).

C Test d'agglutination de particules de latex

Le principe de cette technique élaborée par Plotz et Singer (22-29) est le suivant : une suspension de particules de latex sert d'indicateur de la réaction antigène anticorps. On prépare une suspension ayant une faible stabilité de sorte qu'un changement peu important du milieu ambiant suffit à agglutiner les particules. Nous avons adopté cette méthode pour mettre en évidence une réaction entre un sérum L E III l'acide désoxyribonucléique ou une nucléoprotéine. La réaction d'agglutination des parti-

cules de latex s'est montrée supérieure à l'hémagglutination passive et à la réaction de précipitation. En ce qui concerne l'hémagglutination passive il est possible que la fixation de l'acide désoxyribonucléique ou de la nucléoprotéine aux érythrocytes tannés soit déficiente.

MATÉRIEL 1. *Suspension à 11 p 100 de particules de latex ayant un diamètre de particules de 0.814 ± 0.0105 micron* (Polystyrene latex de Dow Chemical Company, Midland, Michigan) (*). 1 ml de cette suspension est amené à un volume de 10 ml avec de l'eau bidistillée. Cette suspension est centrifugée à 2300 tours/minute pendant trois minutes pour en éliminer les agglomérats. Le liquide surnageant est filtré à travers un filtre Whatman n° 40. La préparation ainsi obtenue peut être gardée pendant plusieurs semaines au froid (à 4° C). L'intensité du trouble de la suspension doit être telle qu'après dilution de 1/100 avec du tampon au glyco-colle (voir plus loin) l'intensité d'une lumière de 578 m μ transmise à travers une couche de 10 mm soit égale à 20 p 100 de la quantité de lumière reçue.

Nous employons des particules de diamètres différents suivant l'antigène.

Réaction avec l'acide désoxyribonucléique : particules de 0.814 ± 0.0105 micron.

Réaction avec de la nucléoprotéine : particules de 1.17 ± 0.0133 micron.

Réaction avec de la gammaglobuline : particules de 1.17 ± 0.0133 micron.

2. *Tampon au glyco-colle (glycine)* à un pH de 8.2. 751 mg de glyco-colle sont dissous dans 100 ml d'eau bidistillée (solution 0.1 M). On y ajoute environ 25 ml d'une solution 1N de NaOH et on ajuste le pH à 8.2 avec la solution de NaOH. On incorpore ensuite 1 g de NaCl et 0.1 g d'acide de sodium (N_3Na). Cette dernière substance fait fonction d'antiseptique pour les réactions sérologiques.

3. Solutions antigéniques

a) *Acide désoxyribonucléique (DNA)* Nous employons de l'acide désoxyribonucléique isolé de thymus de veau. Mais des acides désoxyribonucléiques d'autres provenances peuvent également être employés. 1 mg d'acide désoxyribonucléique est dissous dans 100 ml de tampon au glyco-colle (pour des essais spéciaux on peut utiliser d'autres concentrations).

b) *Nucléoprotéine* Nous employons une nucléoprotéine isolée de thymus de veau, mais la provenance de cette substance n'a pas une grande importance. Des expériences avec de la nucléoprotéine d'origine bactérienne sont en cours. Il est cependant préférable de ne pas les employer pour les tests de routine. On dissout 2.5 mg de nucléoprotéine et 0.3 g de NaCl dans 100 ml de tampon au glyco-colle (concentration 25 gamma nucléoprotéine par ml).

c) *Gammaglobuline (**)* Des gammaglobulines individuelles ne s'adaptent pas à cette réaction à cause des groupes Gm qui interviennent dans la réaction avec le facteur rhumatoïde. Pour cette raison on travaille de

(*) Nous remercions le Dr John W. Vanderhoff de Physical Research Laboratory The Dow Chemical Co. d'avoir mis à notre disposition les particules de latex.

(**) Nous remercions le Dr S. Gibson, National Institute of Health, Central du Centre de Recherches, de nous avoir mis à notre disposition de la gammaglobuline humaine.

préférence avec une gammaglobuline isolée à partir d'un grand nombre de plasmas humains par fractionnement selon la méthode de Cohn. 0.1 g de gammaglobuline est dissout dans 10 ml de tampon au glycofolle (solution a 1 p 100). Cette solution peut être gardée à 4°C pendant des semaines. Avant d'effectuer le test 0.5 ml de cette solution stock est diluée avec 9.5 ml de tampon au glycofolle.

4 *Technique d'agglutination de particules de latex* Le sérum pathologique et le sérum témoin sont dilués avec le tampon au glycofolle depuis la dilution 1:2 jusqu'à la dilution 1:32 (pour les tests de routine il suffit d'arrêter les dilutions à 1:32). Immédiatement avant de faire ce test on ajoute 0.1 ml de la suspension de latex à 10 ml de la solution antigénique. On mélange 4 gouttes de sérum à ces diverses dilutions avec 4 gouttes de la solution antigénique contenant les particules de latex (tubes 8 x 60 mm). Témoins: sérum avec particules de latex sans l'antigène, particules de latex chargées d'antigène sans le sérum.

Après un mélange soigneux les tubes sont incubés dans un bain marie pendant 90 minutes à une température de 56°C pour la gammaglobuline et de 37°C pour l'acide désoxyribonucléique et la nucléoprotéine. Ils sont ensuite incubés à 4°C pendant la nuit. La lecture est faite le lendemain au microscope en examinant une goutte provenant de chaque tube. Le résultat est considéré comme positif s'il y a une agglutination des particules de latex à un titre du sérum de 1:2 pour l'acide désoxyribonucléique et la nucléoprotéine, 1:40 pour la gammaglobuline à condition qu'il n'y ait pas d'agglutination dans les tubes de contrôle.

RÉSULTATS

Le résultat sommaire des examens sérologiques est réuni dans le tableau I, les résultats de quelques cas individuels dans le tableau II.

Parmi les 12 malades atteints de *lupus érythémateux disséminé* et présentant un tableau clinique caractéristique de cette maladie on a observé cliniquement chez quatorze d'entre eux un phénomène L E typique. Dans un cas la morphologie de ce phénomène ne correspondait pas à tous les critères tout en étant suspect (pseudo phénomène L E). En ce qui concerne les autres tests sérologiques les résultats n'étaient pas constants. Dans les tableaux I et II nous n'avons pas tenu compte de ce fait et considéré un test comme positif même s'il ne l'était qu'une fois. En ne testant un malade qu'une seule fois le pourcentage de ces résultats sera donc plus faible. Le test le plus sensible était celui de la consommation de l'antiglobuline sur noyaux. Ce qui a frappé dans ce groupe ce n'était pas seulement la régularité avec lequel ce test était positif mais également son intensité. L'élevé des noyaux cellulaires diminuait très fortement le titre d'un sérum antiglobuline. En dehors du *lupus érythémateux disséminé* il n'y avait qu'une très faible consommation dans les quelques tests positifs de consommation de l'antiglobuline sur noyaux. Enfin le facteur rhumatoïde a été mis en évidence chez trois malades seulement.

Chez sept malades le diagnostic clinique de *lupus érythémateux disséminé* n'était pas certain en raison d'une évolution atypique exempte d'éruptions

TABLEAU I

Resultat des réactions sérologiques Les valeurs en p 100
sont mises entre parenthèses

| DIAGNOSTIC | NOMBRE DE CAS | PHÉNOMÈNE LE | | | CONSOMMATION DE L'ANTIGÈNE BULNE SUR NOYAUX CELL | | AGGLUTINATION DE PARTICULES DE LATFX | | | | | |
|--|---------------|--------------|-----------|-------------|---|-------------|---|------------|----------------|-------------|----------------|------------|
| | | posit | pseudo | négat | posit | négat | de la durée rétroaction | | Séropositivité | | Séropositivité | |
| | | | | | | | posit | négat | posit | négat | posit | négat |
| Lupus éry thémateux disséminé | 17 | 15 (88) | 1 (6) | 1 (6) | 17 (100) | 0 (0) | 11 (65) | 6 (35) | 14 (82) | 3 (18) | 3 (18) | 14 (82) |
| Lup éryth disséminé probable | 7 | 0 (0) | 6 (86) | 1 (14) | 5 (72) | 2 (28) | 4 (57) | 3 (43) | 3 (43) | 4 (57) | 2 (28) | 5 (72) |
| Lup éryth localisé | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Aprésoline LED | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | | | | | | |
| Polyarthrite chronique évolutive | 51 | 3 (10) | 9 (18) | 37 (74) | 7 (14) | 44 (86) | 11 (22) | 40 (78) | 2 (4) | 49 (96) | 35 (68) | 16 (31) |
| Syndrome de Kaplan | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 | 2 | 2 |
| Spondyl arthrite | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Affections articul dégénérat | 25 | 0 (0) | 0 (0) | 25 (100) | 0 (0) | 25 (100) | 1 (4) | 24 (96) | 0 | 25 (100) | 1 (4) | 24 (96) |
| Affections variées | 25 | 0 (0) | 1 (4) | 24 (96) | 0 (0) | 25 (100) | 1 (4) | 24 (96) | 1 (4) | 24 (96) | 1 (4) | 24 (96) |

Le sang de plusieurs malades a été examiné à différentes reprises au cours d'évolution de la maladie. Dans ce tableau nous n'avons pas tenu compte de la question de savoir si un résultat a été trouvé toujours positif ou seulement une fois. En soignant des malades atteints de lupus érythémateux disséminé il a été souvent observé que l'intensité des réactions sérologiques diminue ou que les résultats deviennent négatifs. En examinant qu'une seule fois ces malades le pourcentage de réactions positives sera donc plus faible.

Nous remercions les D^r H. Enderlin et U. Steiger (clinique universitaire de rhumatologie (Directeur Prof. A. Boni) Zürich), Irving A. Friedman (Assistant Director of the Hektoen Institute for Medical Research of the Cook County Hospital, Chicago, Ill.), J. J. van Loghem jun. (Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine de la Croix Rouge, Amsterdam), H. Schmid (Directeur de la clinique médicale de Schaffhouse) et A. Vannotti (Directeur de la clinique médicale universitaire de Lausanne) de nous avoir envoyé du sang de leurs malades et de nous avoir fourni les détails cliniques correspondants.

TABLEAU II

Résultat des réactions sérologiques chez des malades atteints de 1 PCE avec pseudo ou phénomène L E positif — 0 LED (diagnostic bien établi) — 3 LED probable

| DIAGNOSTIC | CAS | PHÉNOMÈNE L E | | | CONSONNANCE DE l'antiglobuline sur noyaux cell | | AGGLUTINATION DE PARTICULES DE LATEX | | | | | |
|---------------------------|--------|---------------|--------|---------|--|---------|--------------------------------------|---------|----------------|---------|-------------|---------|
| | | | | | | | Acide dissocier homogène | | Radioprotectif | | Séropositif | |
| | | positif | pseudo | négatif | positif | négatif | positif | négatif | positif | négatif | positif | négatif |
| PCE | LW | + | | | | — | + | | | | — | |
| PCE | NE | + | | | | — | | | | | — | |
| PCE Felty | ME | + | | | + | | | | | | + | |
| PCE | DD | + | | | | — | | | | | — | |
| PCE | HH | | + | | | — | | | | | + | |
| PCE | RT | | + | | + | | | | | | + | |
| PCE | HN | | + | | | — | | | | | — | |
| PCE Felty | JB | | + | | + | | + | | | | + | |
| PCE | AS | | + | | | — | + | | | | + | |
| PCF | RD | | + | | | — | | | | | + | |
| PCE | MM | | + | | | — | | | | | + | |
| PCE | RH | | + | | | — | | | | | + | |
| PCE | MA | | + | | | — | + | | | | + | |
| PCE Felty | MP | + | | | + | | + | | + | | + | |
| Pancardite atteinte rétro | | | | | | | | | | | | |
| ICF | 14 cas | 5 | 9 | 0 | 4 | 10 | 5 | 9 | 7 | 13 | 12 | 2 |
| LED | AS | | | — | 3+ | | + | — | + | | + | |
| LED | GZ | + | | | 4+ | | + | | + | | + | |
| LED | LB | + | | | 3+ | | + | | + | | — | |
| LED | MG | + | | | 4+ | | + | | + | | — | |
| LED | AS | + | | | 5+ | | — | | + | | — | |
| LED | AA | + | | | 4+ | | + | | + | | — | |
| LED | LS | + | | | 2+ | | + | | + | | — | |
| LED | PB | | + | | 2+ | | + | | + | | — | |
| LED | WW | + | | | 3+ | | — | | — | | — | |
| LED | 7480/A | + | | | 3+ | | + | | + | | — | |
| LED | 7632/A | + | | | 4+ | | — | | + | | — | |
| LED | 5139/A | + | | | 3+ | | — | | + | | — | |
| LED | 7537/A | + | | | 2+ | | + | | + | | — | |
| LED | 5163/A | + | | | 3+ | | + | | + | | — | |
| LED | Los | + | | | 4+ | | — | | — | | — | |
| LED | MB | + | | | 3+ | | + | | + | | + | |
| LED | CW | + | | | 4+ | | + | | + | | — | |
| LED | 17 cas | 15 | 1 | 0 | 17 | 0 | 11 | 6 | 14 | 3 | 3 | 14 |
| LED prob | RM | | + | | 2+ | | + | | + | | — | |
| LED prob | MF | | | — | 2+ | | + | | + | | — | |
| LED prob | MM | | + | | | — | — | | — | | + | |
| LED prob | KI | | + | | 2+ | | + | | — | | — | |
| LED prob | RR | | + | | 1+ | | — | | — | | — | |
| LED prob | AL | | + | | 2+ | | — | | — | | + | |
| LED prob | JM | | + | | | — | + | | + | | — | |
| LED prob | 7 cas | 0 | 6 | 1 | 5 | 2 | 4 | 3 | 3 | 4 | 2 | 5 |

cutanées et en raison d'une symptomatologie relativement pauvre. Dans cinq de ces cas le test de consommation de l'antiglobuline était positif mais deux fois l'éluat ne consommait l'antiglobuline qu'à un seul titre. Pour les autres tests : voir tableau II.

Dans deux cas de lupus érythémateux localisé il y avait une sérologie négative à l'exception d'un seul test MIMM positif à l'acide desoxyribonucléique. Avec le sérum d'une malade atteinte de la « maladie à l'aprosoline » on notait une très forte consommation de l'antiglobuline sur noyaux cellulaires.

Sur les cinquante et un cas de polyarthrite chronique évolutive trente cinq (69 p. 100) avaient un test positif avec la gammaglobuline. Cinq fois, le phénomène L.E. a été trouvé positif, neuf fois on a noté un pseudo phénomène L.E. Le test de consommation de l'antiglobuline sur noyaux a été positif dans sept cas (14 p. 100) dont cinq fois à un titre seulement et une fois à deux titres. Une seule fois on a observé une forte consommation de l'antiglobuline de l'ordre de celle qu'on voit avec des sérums L.E. Le test à l'acide desoxyribonucléique a été positif dans onze cas (11 p. 100) celui à la nucléoprotéine dans deux cas. Les cas présentant un pseudo phénomène ou un phénomène L.E. positif sont réunis dans le tableau II.

Sur quatre malades atteints de silicose et souffrant en outre d'une arthropathie caractéristique d'une polyarthrite chronique évolutive le facteur rhumatoïde a été mis en évidence (syndrome de Kaplan) dans le sérum des deux malades.

Chez un malade atteint d'une spondylarthrite la sérologie a été entièrement négative. Dans vingt cinq cas d'arthropathies dégénératives il y avait une fois un test positif à la gammaglobuline et une fois à l'acide desoxyribonucléique.

Enfin le test à la gammaglobuline a été positif dans un cas sur vingt cinq affections diverses. Dans ce groupe il y avait encore un pseudo phénomène L.E. et un test positif à l'acide desoxyribonucléique.

DISCUSSION

Nous voulons centrer la discussion des résultats sur le problème de la spécificité du phénomène L.E. et sur la question de savoir s'il est possible d'établir des relations étroites entre le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite chronique évolutive.

Parmi les 132 malades réunis dans ce travail 21 présentaient un phénomène L.E. typique. Dans ce groupe de vingt et un malades le diagnostic clinique de lupus érythémateux disséminé a pu être établi chez seize individus. Dans quatre cas le diagnostic clinique était celui d'une polyarthrite chronique évolutive. Le sérum de quatre malades nous a été envoyé par le Dr Irving A. Friedman de Chicago. Il s'agit de cas dont le diagnostic de polyarthrite chronique évolutive était bien établi et dans lesquels on n'a pu mettre en évidence aucune lésion tissulaire spécifique de lupus érythémateux disséminé et qui ont été décrits avec d'autres cas par Friedman et coll. dans les *Ann. Int. Med.* (5). Le cinquième cas est celui d'une malade âgée de quarante et un ans et qui souffre depuis l'âge de seize ans d'une polyarthrite chronique évolutive avec évolution

vers un syndrome de Felty (splénomégalie leucopénie anémie avec moelle osseuse hypercellulaire) avec micropolyadénie et légère atteinte rénale. Une pancardite contractée en 1955 est un autre signe de la généralisation de cette affection. A ce moment on a noté un placard érythémateux sur le nez (Il s'agit d'une observation du Dr T. Dorta de la Clinique médicale universitaire de Lausanne. Dir. Prof. A. Vannotti). Parmi ces cinq malades atteints de polyarthrite chronique évolutive avec phénomène L E positif, le test de consommation de l'antiglobuline sur noyaux a été positif deux fois dans le cas de M E (polyarthrite chronique évolutive avec syndrome de Felty) réaction positive à deux titres dans le cas de M P (cas de la Clinique médicale universitaire de Lausanne) réaction positive avec une consommation particulièrement forte de l'antiglobuline. Le test au D N A a été positif dans deux cas celui de la nucléoprotéine dans un cas. Le test à la gammaglobuline a été positif dans quatre de ces cinq cas. D'après le tableau sérologique seul le cas M P correspond à ce qu'on observe avec le serum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé. Le cas M E est assez suspect d'après la sérologie de lupus érythémateux disséminé le cas C P est peu suspect et les autres ont entièrement négatifs.

Dans seize cas sur cent trente deux il y avait un pseudo phénomène L E positif caractérisé surtout par la présence de « Tart cells » c'est à dire de phagocytes le plus souvent neutrophiles contenant des noyaux lymphocytaires non homogénéisés ou seulement peu homogènes et encore très basophiles. Dans ces pseudo phénomènes L E les altérations nucléaires intracellulaires si typiques pour le lupus érythémateux disséminé étaient absentes. Dans six de ces cas il s'agissait probablement d'un lupus érythémateux disséminé dans un cas d'une leucémie myéloïde chronique et dans neuf cas de polyarthrite chronique évolutive. La sérologie de la leucémie myéloïde chronique a été entièrement négative. Les résultats des tests sérologiques des autres cas se trouvent dans le tableau II. Nous attirons surtout l'attention sur les cas de polyarthrite chronique évolutive avec phénomène pseudo L E positif. Le test de consommation de l'antiglobuline n'a été positif que deux fois et seulement avec une très faible consommation de l'antiglobuline. Le test au D N A a été positif trois fois celui de la nucléoprotéine dans aucun cas celui de la gammaglobuline dans huit cas sur neuf.

Parmi les cinquante malades atteints de polyarthrite chronique évolutive quatorze ont donc présenté un pseudo phénomène ou un phénomène L E positif. Quelles conclusions pouvons nous tirer de cette constatation? S'agit il dans tous ces cas du même phénomène qu'on rencontre dans le lupus érythémateux disséminé typique?

Le test de consommation de l'antiglobuline nous permet une première distinction entre polyarthrite chronique évolutive et lupus érythémateux disséminé. Tandis que ce test est positif dans tous les cas de lupus érythémateux disséminé typique et le plus souvent avec une très forte consommation de l'antiglobuline il n'a été positif que dans quatre cas sur quatorze et une seule fois avec une forte consommation.

Dans trois autres cas de polyarthrite chronique évolutive sans pseudo phénomène L E il n'y avait qu'une faible consommation de l'antiglobuline sur noyaux et à un titre seulement.

Il y a deux possibilités pour expliquer ce fait ou bien il y a simplement

une différence d'ordre quantitatif seulement le taux de l'anticorps étant plus faible dans les cas de polyarthrite chronique évolutive ou bien il y a une différence d'ordre qualitatif le facteur responsable du phénomène L.E. dans la polyarthrite chronique évolutive n'étant pas identique à celui rencontré dans le sang de malades atteints de lupus érythémateux disséminé mais réagissant également avec des noyaux cellulaires (immuno réaction croisée)

Le résultat des autres réactions sérologiques plaide plutôt en faveur de la seconde possibilité car le test à la nucléoprotéine fortement spécifique pour le lupus érythémateux disséminé et mettant en évidence le facteur L.E. n'était positif que dans un seul cas de polyarthrite chronique évolutive avec pseudo phénomène ou phénomène L.E. positif, et ceci dans un serum qui présentait une très forte consommation de l'antiglobuline sur noyaux et qui provenait de la malade dont la symptomatologie clinique était compatible avec le diagnostic de lupus érythémateux disséminé

Le test au DNA paraît être moins spécifique pour le lupus érythémateux disséminé (voir tableau I). Il a été positif dans cinq cas de polyarthrite chronique évolutive avec pseudo phénomène ou phénomène L.E. positif dans six autres cas de polyarthrite chronique évolutive dans un cas de lupus érythémateux localisé dans un autre d'arthropathie dégénérative et enfin chez un malade atteint d'une cirrhose hépatique

La comparaison de la fréquence du facteur rhumatoïde dans les différents groupes donne également des renseignements intéressants. Parmi les dix sept cas de lupus érythémateux disséminé il n'a été trouvé que dans le serum de trois malades ce qui correspond à une fréquence de 18 p. 100. Dans les cas de polyarthrite chronique évolutive il a été mis en évidence dans 69 p. 100 des cas et dans le groupe de polyarthrite chronique évolutive avec pseudo phénomène ou phénomène L.E. le test était positif dans 86 p. 100. Ce dernier groupe correspond donc à une forme de polyarthrite chronique évolutive qui est du point de vue sérologique particulièrement active. Si cette activité sérologique s'accorde avec celle responsable du phénomène ou du pseudo phénomène L.E. de ce groupe elle contraste avec la faible activité des réactions sérologiques antinucléaires. Dans le serum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé la forte activité des réactions sérologiques antinucléaires va de pair avec une faible fréquence du facteur rhumatoïde.

De l'ensemble de ces données il nous semble permis de déduire que le facteur L.E. responsable du phénomène L.E. dans les cas de polyarthrite chronique évolutive n'est pas identique avec le facteur L.E. du lupus érythémateux disséminé il lui est très proche et il réagit également avec les noyaux cellulaires. A son activité sérologique moins intense correspond l'absence de signes tissulaires dans aucun des cas de Friedman et coll. on n'a pu mettre en évidence à l'examen histologique, des organes des corps hématologiques spécifiques pour le lupus érythémateux disséminé.

Bien que le phénomène L.E. observe dans des cas de polyarthrite chronique évolutive ne semble pas être sérologiquement identique à celui de lupus érythémateux disséminé l'ensemble des réactions sérologiques indique cependant une parenté entre ces deux affections. D'un côté le test à la gammaglobuline qui est positif dans environ 20 p. 100 de lupus

érythémateux disséminé relie cette affection à la polyarthrite chronique évolutive de l'autre cote la fréquence des réactions nucléaires dans la polyarthrite chronique évolutive rapproche cette maladie du lupus érythémateux disséminé. Le cas de M P pourrait être le lien complet entre ces deux maladies car on y trouve associés une polyarthrite chronique évolutive et un lupus érythémateux disséminé avec phénomène L E et sérologie antinucléaire typique.

En conclusion l'ensemble des réactions sérologiques permet de différencier le groupe de malades atteints de polyarthrite chronique évolutive avec pseudo phénomène ou phénomène L E positif de celui de malades atteints de lupus érythémateux disséminé avec phénomène L E positif. Cette différence se manifeste également par l'absence de corps hématoxyliques dans les tissus chez les malades atteints de polyarthrite chronique évolutive avec phénomène L E positif. Si l'a été proposé à différentes reprises d'inclure ces cas particuliers de polyarthrite chronique évolutive dans le groupe de lupus érythémateux disséminé cette proposition a été faite en se basant sur la « spécificité morphologique absolue du phénomène L E ». Mais comme toute expression morphologique le phénomène L E peut résulter de l'action de différents processus antinucléaires que seules des réactions sérologiques permettent de préciser.

Si nous attribuons au phénomène L E dans les cas de polyarthrite chronique évolutive une autre genèse que celle du phénomène L E dans le lupus érythémateux disséminé il s'agit dans les deux processus de réactions antinucléaires. La distinction entre les deux phénomènes ne semble résider que dans de différents motifs antigéniques participant à la réaction le facteur L E du lupus réagirait spécifiquement avec la nucléoprotéine et le facteur L E de polyarthrite chronique évolutive avec un autre motif nucléaire dont la nature exacte reste encore à préciser. A cet égard il est permis de considérer le phénomène L E dans les deux affections comme un processus ayant une parenté étroite.

Ainsi l'ensemble des réactions sérologiques présentes dans le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite chronique évolutive relie les deux affections tout en laissant à chacune ses propriétés spécifiques.

RÉSUMÉ

La découverte récente du test cellulaire L E a considérablement facilité le diagnostic du lupus érythémateux disséminé (L E D).

A condition de donner à un certain nombre de critères morphologiques l'attention qu'ils méritent on peut dire que ce phénomène possède un caractère spécifique très nettement affirmé.

Plusieurs de ces critères ne se rencontrent pas dans les phénomènes L E « faussement positifs ». Étant moins spécifiques ils ont été groupés et nommés « phénomènes pseudo L E ».

Le phénomène pseudo L E se rencontre parfois dans les cas de véritable lupus érythémateux disséminé mais il est généralement associé à d'autres manifestations pathologiques.

Etant donné la spécificité marquée du phénomène L. E. véritable il y a lieu de signaler que ce même phénomène a été observé dans des cas isolés de rhumatisme articulaire déformant (R. A. D.)

On ne peut considérer de tels cas comme de simples exemples de lupus érythémateux disséminé du fait de l'absence des modifications histologiques caractéristiques du lupus érythémateux disséminé (corps hématophiles).

Grâce aux tests sérologiques mis au point au cours de ces dernières années (test de consommation d'antiglobuline par les noyaux cellulaires test d'agglutination de parcelles de latex avec l'acide désoxyribonucléique avec la nucléoprotéine et avec la gamma globuline) il a été possible de progresser dans l'étude de la nature de la réaction immunologique à laquelle ces phénomènes cellulaires particuliers peuvent être imputés. Par l'emploi de tests sérologiques effectués sur 132 sujets parmi lesquels se trouvaient 21 cas de rhumatisme articulaire déformant 17 cas de lupus érythémateux disséminé confirmés et 7 cas de lupus érythémateux disséminé probables il nous a été permis d'établir ce qui suit.

Bien que du point de vue morphologique il ne soit pas possible de reconnaître les phénomènes L. E. chez les sujets atteints de rhumatisme articulaire déformant et ceux atteints de lupus érythémateux disséminé on peut les distinguer l'un de l'autre à l'aide des tests sérologiques.

Dans les cas de lupus érythémateux disséminé les réactions sérologiques aux nucléoprotéines ont presque toutes été positives (83 %) et le test de la consommation d'antiglobuline a été et cela très nettement 100 % positif.

Chez les sujets atteints de rhumatisme articulaire déformant et présentant un phénomène L. E. ou pseudo L. E. positif le test à la nucléoprotéine a été positif pour 7 % des cas et dans 28,5 % de ces sérums le test de consommation d'antiglobuline par les noyaux cellulaires a donné des résultats positifs à titre très faible.

Par ailleurs le test avec gamma globuline a presque toujours été positif (86 %) pour le groupe de malades atteints de rhumatisme articulaire déformant et présentant un phénomène positif L. E. alors que dans le groupe de sujets atteints de lupus érythémateux on notait seulement 18 % de résultats positifs.

Nous n'avons rencontré qu'un seul sujet classé dans le groupe des rhumatismes articulaires déformants pour lequel toutes les réactions spécifiques du lupus érythémateux aient été positives. Jugé du point de vue clinique il doit s'agir d'un cas de rhumatisme articulaire déformant ancien avec développement ultérieur de L. E. caractéristique.

Il semble probable que le phénomène de L. E. authentique aussi bien que le L. E. érythémateux associé aux rhumatismes articulaires déformants impliquent l'un et l'autre une réaction anti-nucléaire mais se produisant selon le cas à des endroits différents du noyau cellulaire.

Dans le lupus érythémateux viscéral le point spécifique d'attaque se trouve vraisemblablement situé dans la nucléoprotéine alors que dans le cas de lupus érythémateux associé aux rhumatismes articulaires déformants il se localise probablement dans une partie qui n'a pas encore été exactement déterminée du noyau cellulaire.

À la lumière de ces observations il est donc possible

— d'une part d'établir une différence entre le phénomène L. E. que l'on

rencontre associé aux rhumatismes articulaires déformants et le L E authentique

— d'autre part qu'il existe une relation étroite entre les deux maladies

SUMMARY

The introduction of the L E cell test has made it considerably easier to diagnose disseminated lupus erythematosus (LED). Provided that due attention is paid to a number of morphological criteria this phenomenon may be said to display a high specificity. Several of these criteria are absent in so called false positive L E phenomena which — being less specific — have been grouped together under the term pseudo-L E phenomenon. The pseudo L E phenomenon is occasionally observed in cases of LED but generally occurs in connection with other diseases.

Having regard to the marked specificity of the full L E phenomenon it is noteworthy that this same phenomenon has been encountered in isolated cases of rheumatoid arthritis (RA). Such cases cannot be regarded simply as examples of masked lupus erythematosus as the histological changes typical of lupus erythematosus (haematocytophil bodies) are absent.

With the help of serological tests elaborated in recent years (antiglobulin consumption test with cell nuclei latex particles agglutination test with desoxyribonucleic acid nucleoprotein and gamma globulin) it has been possible to gain further insight into the type of immunobiological reaction responsible for this particular cellular phenomenon. From serological tests performed on 132 patients — including 21 cases of RA and 17 of confirmed and 7 of probable LED — the following facts have been established.

Although the L E phenomena occurring in patients with RA and those with LED are morphologically indistinguishable they can be differentiated with the aid of serological tests. Whereas in cases of LED the serological reactions with nucleoprotein were almost always positive (82 p 100) and the antiglobulin consumption test with cell nuclei was invariably (100 p 100) positive and very markedly so in patients with RA showing positive L E or pseudo L E phenomena the nucleoprotein test was positive in only 7 p 100 of cases while in 28.5 p 100 of these serums the antiglobulin consumption test with cell nuclei yielded positive results with a very weak titre. On the other hand the result of the gamma globulin test was almost always positive (86 p 100) in the RA group showing a positive L E phenomenon compared with positive results in only 18 p 100 of cases in the lupus erythematosus group. Only in one patient assigned to the RA group were all the specific lupus erythematosus reactions strongly positive. Judging from the clinical symptoms this was probably a long standing case of RA in which typical disseminated lupus erythematosus had developed later.

It seems likely that the genuine L E phenomenon like the L E phenomenon associated with RA involves an anti nuclear reaction but with differing sites of attack in the cell nucleus. In visceral lupus erythematosus the specific site of attack is probably located in the nucleoprotein whereas in the L E phenomenon occurring with RA its location is probably some part of the nucleus that has not yet been more closely defined.

In the light of these findings it is thus possible on the one hand to differentiate between the L E phenomenon encountered in RA and the genuine I E phenomenon and on the other hand to recognise close connections existing between these two diseases

ZUSAMMENFASSUNG

Die Einführung des L E Zelltestes machte es bedeutend leichter den Lupus erythematodes disseminatus (L E D) zu diagnostizieren. Vorausgesetzt dass eine Reihe von morphologischen Kriterien beachtet werden besitzt dieses Phänomen hohe Spezifität. Mehrere dieser Kriterien fehlen in den sogenannten falsch positiven L D Phänomenen die — da wenig spezifisch — unter dem Ausdruck „Pseudo L E Phänomene“ zusammengefasst wurden. Die Pseudo L E Phänomene können gelegentlich bei I L D Fällen beobachtet werden aber kommen gewöhnlich in Verbindung mit anderen Krankheiten vor.

Nachdem wir die hohe Spezifität des vollen L E Phänomens herausgestrichen haben ist es beachtenswert dass dieses gleiche Phänomen in isolierten rheumatoiden Arthritisfällen (R A) vorgefunden werden konnte. Soche Fälle können nicht als ein maskierter Lupus erythematodes betrachtet werden da die typischen histologischen Veränderungen des Lupus erythematodes (haematoxiphile Körper) fehlen.

Mit Hilfe der in den letzten Jahren ausgearbeiteten serologischen Tests (Antiglobulinkonsumptionstest mit Zellkernen, Latexpartikel Agglutinationstest mit Desoxyribonucleinsäure, Nucleoprotein und Gamma Globulin) war es möglich, weiteren Einblick in den Typ dieser immunobiologischen Tests bei 13 Patienten und 7 Fälle wahrscheinlicher LED — gewonnen.

Obwohl das bei Patienten mit RA und solchen mit I E D vorkommende L E Phänomen morphologisch nicht zu unterscheiden ist so können diese Fälle mit Hilfe serologischer Tests getrennt werden. Während bei LED Fällen die serologischen Reaktionen mit Nucleoprotein fast immer positiv (82 p 100) und der Antiglobulin Konsumptionstest mit Zellkernen beständig (100 p 100) und sehr kräftig positiv waren so zeigten RA Patienten mit positivem L E — oder Pseudo L E — Phänomen in nur 7 p 100 der Fälle einen positiven Nucleoproteintest während in 28 5 p 100 dieser Seren der Antiglobulin Konsumptionstest mit Zellkernen positive Resultate mit sehr schwachen Titern ergab. Andererseits war das Ergebnis des Gamma Globulintestes bei der ein positives L E Phänomen zeigenden RA Gruppe fast immer positiv (86 p 100) verglichen mit nur 18 p 100 positiven Resultaten bei der Lupus erythematodes Gruppe. Nur bei einem zur RA Gruppe gerechneten Patienten waren alle spezifischen Lupus erythematodes Reaktionen stark positiv. Wenn man nach den klinischen Symptomen urteilt so war dies wahrscheinlich ein protrahierter R A F all in dem sich später ein typischer Lupus erythematodes disseminatus ausbildete.

Es scheint dass das genuine L E Phänomen ähnlich dem mit RA verbundenen L E Phänomen ein anti nukleare Reaktion beinhaltet.

aber mit unterschiedlichen Angriffspunkten im Zellkern. Beim visceralen Lupus erythematodes ist der spezifische Angriffspunkt wahrscheinlich im Nucleoprotein lokalisiert während der Angriffspunkt beim L E Phänomen bei RA in einer noch näher zu bestimmenden Kernpartie liegt.

Unter den Gesichtspunkten dieser Resultate ist es einerseits also möglich zwischen dem bei RA vorkommenden L E Phänomen und dem genuinen L E Phänomen zu unterscheiden und andererseits enge Beziehungen zwischen diesen beiden Krankheiten zu beachten.

RESUMEN

El test celular LE ha facilitado considerablemente el diagnóstico del lupus eritematoso disseminado (LED). Puede decirse que este fenómeno presenta una gran especificidad si se tienen en cuenta las necesarias precauciones. El llamado falso positivo LE menos específico ocurre generalmente en otras enfermedades aunque ocasionalmente se lo encuentra también en el LED.

El hecho de que el test positivo haya sido obtenido en algunos casos de artritis reumatoidea (RA) es de gran significación dada su especificidad. Esos casos no pueden ser considerados como lupus eritematoso enmascarado pues en ellos no se han encontrado las típicas modificaciones histológicas (cuerpos hematoxilífilos).

Un conocimiento más profundo de la reacción inmunobiológica responsable ha sido aportado por los test serológicos recientes: test antiglobulínico con los núcleos celulares, aglutinación de partículas de latex con ácido desoxirribonucleico, nucleoproteína y gama globulinas. Los resultados obtenidos en 132 pacientes incluyendo 21 casos de RA, 17 de LED confirmado y 7 de LED probable autorizan las siguientes conclusiones.

Aunque el test celular LE presentado por pacientes con RA es el mismo que presentan los que tienen LED, se puede establecer una diferenciación mediante las reacciones serológicas. Así, mientras en los casos de LED las reacciones con nucleoproteínas son casi siempre positivas (82 p 100) y el test antiglobulínico invariablemente positivo (100 p 100), los pacientes de RA con test positivo LE solo dan una incidencia de 7 p 100 y 28,5 p 100 respectivamente. Por otra parte los resultados con gamaglobulina son generalmente positivos (86 p 100) en los casos de RA y solamente en 18 p 100 de los casos de LED. Solamente en un caso, un paciente del grupo RA con test LE positivo presentó las reacciones específicas del LED y a juzgar por el cuadro clínico sin duda se trataba de un paciente con una RA muy vieja y en el cual el LED se había instalado ulteriormente.

Parece probable que el fenómeno LE como asimismo el fenómeno LE asociado con RA involucre una reacción antinuclear pero en distintos lugares del núcleo celular. En el lupus eritematoso visceral el sitio específico de ataque está probablemente en la nucleoproteína, mientras que en el fenómeno LE asociado a RA reside en otra zona del núcleo no bien definida por ahora.

De todas estas investigaciones resulta posible actualmente la diferenciación entre el fenómeno LE encontrado en RA y el fenómeno LE genuino así como la comprensión de los puntos de contacto que existen entre estas dos enfermedades.

BIBLIOGRAPHIE

- 1a CALLENDER (S T) RACE (R R) and PAYKOC (Z V) *Hypersensitivity to transfused blood* Brit med J 2, 83 1945
- 1b CALLENDER (S T) and RACE (R R) *A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with LED* Ann Augen Lond 13, 102 1946
- 2 DELACHÉTAZ (J) IDERBITZIN (Th) ■ MIESCHER (P) *Les phénomènes pseudo L E* J Suisse de Médecine 84, 1103 1954
- 3 DILSTAN (H P) TAYLOR (R R) CORLORAN (A C) and PAGE (I H) *Rheumatic and febrile syndrome during prolonged hydrops treatment* JAMA 154 23 1954
- 4 FALLET (G H) LOSPALLUTO (J) and ZIFF (M) *Fractionation of L E serum by ion exchange chromatography* Communication présentée au IX^e Congrès International des maladies rhumatismales juin 1957 Toronto Canada.
- 5 FRIEDMAN (I A) SICKLEY (J F) POSKE (R M) BLACH (A) BROVSKY (D) HARTZ JR (W H) FELDHAKE (Ch) REEDER (P S) and KATZ (E M) *The L E Phenomenon in Rheumatoid Arthritis* Ann Intern Med 46 1113 1957
- 6 HARGRAVES (M M) RICHMOND (H) and MORTON (R) *Presentation of two bone marrow elements the tart cell and the L E cell* Proc Staff Meet. Mayo Clin 23 25 1948
- 7 HIJMAANS (W) KIEVITS (J H) and SCHUIT (H R E) *Ziekten met positief L E fenomenen* Nederl tijdschr v geneesk 99 490 1955
- 8 HOLMAN (H R) and KUNKEL (H G) *Affinity between the Lupus Erythematosus Serum Factor and Cell Nuclei and Nucleoprotein* Science 126, 162 1957
- 9 ISHMAEL (W K) OWENS (J N) and PAYNE (R W) *The incidence of positive L E preparations in patients with rheumatoid arthritis* Ann Rheumat Dis 14 415 1955
- 10 KIEVITS (J H) GOSLINGS (J) SCHUIT (H R E) and HIJMAANS (W) *Rheumatoid arthritis and the positive L E cell phenomenon* Ann Rheumat Dis 15 11 1956
- 11 KLEMPERER (P) GUEST (B) LEE (S L) LEICHTENBERGER (C) and POLLISTER (H W) *Cytochemical changes of acute lupus erythematosus* Arch. of Path 49, 503 1950
- 12 KLEMPERER (P) *Communication personnelle*
- 13 MIESCHER (P) et FALCONNET (M) *L'absorption du facteur L E: par des noyaux cellulaires isolés* Experientia (Basel) 10 252 1954
- 14 MIESCHER (P) et FALCONNET (M) *Les constituants antigéniques du leucocyte polynucléaire et leur importance clinique* Schweiz m d Wschr 84 1036 1954
- 15 MIESCHER (P) *Mise en évidence du facteur L E par la réaction de consommation d'antiglobuline* Vox Sanguinis 5 116 1955
- 16 MIESCHER (P) *The Antigenic Constituents of the Neutrophilic Leukocyte with Special Reference to the L E Phenomenon* Vox Sanguinis 2 145 1957
- 17 MIESCHER (P) *Zur Serologie des L E Phänomens* Der Hautarzt 8 302 1957
- 18 MIESCHER (P) et VORLAENDER (K. O) *Immunopathologie clinique et expérimentale* Editions Médicales Flammarion Paris Sous presse
- 19 MIESCHER (P) et STRAESSLE (R.) *New Serological Methods for the Detection of the L E Factor* Vox Sanguinis 2, 283 1957
- 20 OGRYZLO (M A) *Lupus erythematosus cell reaction Its morphology and specificity* Ann Rheumat Dis 14 414 1955

- 21 PERRY (H M Jr) and SCHROEDER (H A) Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine (Apresoline) JAMA 154 670 1954
- 22 PLOTZ (C M) and SINGER (J) The Latex Fixation Test in Rheumatoid Arthritis Annual Meeting of the American Rheumatism Association Chicago 1956
- 23 POLLI (E) CELEDA (F) et CEFELLINI (R) A proposito d'un fattore serico del lupus eritematoso sistemico reagente con l'acido desossipentossomelicolo Bollettino ISM 55 910 1957
- 24 REINHARDT (D S) and WALDRON (J M) Lupus erythematosus like syndrome complicating hydralazine (Apresoline) therapy JAMA 155 1491 1954
- 25 ROSS (S W) and CLARDY (E H) The L E test in patients presenting the clinical picture of rheumatoid arthritis South M J 49 553 1956
- 26 SELIGMANN (M) Mise en évidence dans le serum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé d'une substance déterminant une réaction de précipitation avec l'acide désoxyribonucléique Comptes rendus 245 243 1957
- 27 SELIGMANN (M) et MILGROM (F) Mise en évidence par la fixation du complément de la réaction entre acide désoxyribonucléique et serum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé Comptes rendus 245 1472 1957
- 28 SELIGMANN (M) et ROBINEAU (R) Induction du phénomène L E par l'anticorps anti acide désoxyribonucléique isolé à partir du serum de malades atteints de lupus érythémateux disséminé Comptes rendus 246 1472 1958
- 29 SINGER (J M) et PLOTZ (C M) The Latex Fixation test I Application to the serologic diagnosis of rheumatoid arthritis Americ J Med 21 888 1956
- 30 WEISS (R S) and SWIFT (S) The significance of a positive L E phenomenon Arch Dermat and Syph 2 103 1955
- 31 ZIMMER (F E) and HARGRAVE (M M) The effect of blood coagulation on L E cell format on Proc Staff Meet Mayo Clin 27 424 1952

DISCUSSION

par

M SELIGMANN

(Service de Chimie microbienne Institut Pasteur Paris)

Ayant réussi à démontrer que l'acide desoxyribonucléique (DNA) est l'un des constituants leucocytaires réagissant avec les leucoprecipitines décelées dans le serum de malades atteints de lupus erythemateux disséminé (LED) nous avons étudié la réaction que ces sérums donnent avec le DNA par deux méthodes : précipitation (ring test double diffusion en milieu gelifié immuno électrophorèse) et fixation du complément. Nous avons abandonné la technique de l'hémagglutination passive qui s'est avérée peu satisfaisante pour l'étude de cette réaction : malgré une absorption préalable soignée sur hématies de mouton les sérums de LED entraînent souvent une agglutination de hématies tarinées mais non sensibilisées ; de plus les résultats positifs avec hématies sensibilisées ne sont pas parfaitement reproductibles. Nous n'avons pas utilisé la technique d'agglutination des particules de latex.

La substance des sérums de LED qui réagit avec le DNA n'est pas une histone : elle n'est pas précipitée par le reactif de Mirsky le précipité qu'elle forme avec le DNA n'est pas totalement redissout par NaCl 1 ou 2M et le rapport pondéral protéines/DNA dans ce précipité est beaucoup plus élevé que dans les nucléohistones. Cette substance a des propriétés analogues à celle d'un anticorps : elle fixe le complément lorsqu'elle réagit avec le DNA ; elle est électivement précipitée par un immun sérum anti γ globulines ; on peut l'extraire du précipité spécifique lavé en le traitant par des solutions salines concentrées ou par la desoxyribonucléase et on constate alors qu'elle possède la spécificité antigénique des γ globulines. C'est bien avec le DNA que réagit cet anticorps. L'hypothèse d'une impureté peut être rejetée : la réaction est positive avec de minimes quantités de DNA (tant à l'épreuve ring test qu'en immuno électrophorèse) et elle devient négative après action de la desoxyribonucléase. Cet anticorps ne réagit pas avec l'acide ribonucléique mais réagit avec des DNA d'origine très diverse : humaine, animale ou bactérienne ; il ne s'agit pas de réactions croisées. Il est donc logique de penser que cet anticorps réagit avec une partie de la molécule de DNA ayant une structure analogue dans tous les DNA.

Cet anticorps réagit encore avec du D N A dépolymérisé par les ultrasons mais ne réagit plus (ni précipitation, ni fixation du complément ni surtout inhibition) avec le D N A dépolymérisé par la désoxyribonucléase. Or les deux chaînes du modèle de structure de Watson et Crick se séparent sous l'action de cet enzyme mais ne semble pas se séparer sous l'action des ultrasons. On peut donc imaginer que l'anticorps réagit avec un ensemble de groupements situés sur les deux chaînes à des distances réciproques déterminées.

Les rapports entre les anticorps anti nucléaires des sérums de L E D et le phénomène L E ne sont pas encore totalement élucidés. Avec Robitoux nous avons constaté que les anticorps anti D N A isolés à partir du précipité spécifique sont capables d'induire un phénomène L E typique si on les met en présence de leucocytes normaux et de sérum normal frais. Mais nous n'avons pas réussi à déceler des anticorps anti D N A dans certains sérums de L E D donnant un phénomène L E de plus les surnageants obtenus après épuisement des anticorps précipitants anti D N A se sont toujours avérés capables d'induire le phénomène L E même si on se place dans la zone d'excès d'antigène là où d'éventuels anticorps non précipitants devraient être neutralisés. Ces faits joints aux données des autres auteurs (impossibilité de provoquer le phénomène L E après absorption sur noyaux ou sur nucléoprotéines de toutes origines, persistance du phénomène L E après absorption sur nucléoprotéine traitée par la désoxyribonucléase) nous ont conduit à émettre les deux hypothèses suivantes : a) différentes variétés d'anticorps anti noyaux de spécificité différente seraient capables d'induire le phénomène L E anticorps anti D N A et anticorps anti protéine ou peut être plutôt anticorps reconnaissant avec un groupement situé à la jonction D N A protéine b) si seuls les anticorps anti D N A produisent le phénomène L E il faudrait admettre que des complexes solubles anticorps D N A soient capables en se dissolvant au contact de la cellule de donner le phénomène L E.

Dans quelle mesure ces réactions sérologiques auront-elles un intérêt clinique et permettront-elles d'élucider le problème des cellules L E authentiques observées dans d'autres circonstances que le L E D ? On ne peut encore se faire une opinion dans ce domaine. Dans un assez grand nombre de sérums provenant de malades atteints avec certitude de L E D nous n'avons pas pu déceler d'anticorps anti D N A (Tableau I). Mais dans tous ces cas, sauf un, il s'agissait de malades soumis depuis plusieurs semaines ou mois à la corticothérapie et très améliorés. Par contre nous n'avons jamais encore observé de réactions positives en dehors du L E D nous avons en particulier examiné 23 sérums de polyarthrite chronique évolutive dont 2 donnaient un phénomène L E. Mais le nombre de malades étudiés est trop faible pour que l'on puisse se permettre une quelconque conclusion. A notre avis les données sérologiques rapportées par Miescher ne plaident pas de façon formelle en faveur de l'existence au cours de la polyarthrite évolutive d'anticorps anti nucléaires capables de donner le phénomène L E et possédant une spécification distincte de celle du ou des facteurs L E du L E D. De plus dans le tableau II du rapport de Miescher on note certaines discordances encore difficiles à expliquer dans l'état actuel de nos connaissances : a) pour certains sérums donnant le phénomène L E la consommation d'anti globuline sur noyaux ainsi que

L'agglutination des particules de latex avec nucléo protéines sont négatives alors que ce dernier test est positif quand on utilise le D N A b) avec un sérum ne donnant pas le phénomène L E les trois réactions sérologiques (consommation d anti globuline sur noyaux agglutination des particules de latex avec nucléo protéines et avec D N A) sont positives c) certains sérums avec phénomène L E et forte consommation de l anti globuline sur noyaux donnent des réactions négatives tant avec les nucleo protéines qu avec le D N A Si la présence d anticorps anti nucléaires dans le serum de certains malades peut être tenue pour démontrée l analyse de ces réactions sérologiques en est à ses tout premiers pas et les résultats doivent encore en être interprétés avec circonspection Il est possible que l aspect morphologique du phénomène L E puisse être réalisé par des mécanismes différents Une triple enquête devrait être menée dans toutes les circonstances où l on constate une nucleo phagocytose étude dynamique du phénomène L E telle que la pratique Robineaux étude cytochimique analogue à celle que Godeman a menée dans le L E D étude sérologique Il nous semble que la nucléo phagocytose provoquée par les immunosérums anti leucocytes ou anti noyaux soit différente de celle du phénomène L E dans aucun de nos immunosérums anti leucocytaires nous n avons pu déceler la présence d anticorps anti D N A Nous entreprenons actuellement l étude d immunosérums anti D N A

Les références bibliographiques et l iconographie seront trouvées dans M SELIGMAN. Etudes immunologiques sur le lupus érythémateux disséminé *Rev. Franç. Etudes Clin Biol* 3 558 584 1958

TABLEAU I

| SÉRUMS DE | NOMBRE | ANTICORPS ANTI D N A | | | |
|------------------------|--------|----------------------|-----|----------------|-----|
| | | PRÉCIPITATION | | FIX COMPLEMENT | |
| Lupus Erythémateux | 47 | + | — | + | — |
| Disséminé | | 26 | 21 | 23 | 19 |
| Id non ou peu traités | 16 | 15 | 2 | 15 | 1 |
| Lupus chronique | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| Polyarthrite chronique | | | | | |
| évolutive | 23 | 0 | 23 | 0 | 23 |
| Mélange | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Macroglobulinémie | 5 | 0 | 5 | 0 | 5 |
| Divers | 90 | 0 | 90 | 0 | 90 |
| Sujets normaux | 100 | 0 | 100 | 0 | 100 |

IMMUNOLOGIE DES HOMOGREFFES (*)

par

Guy A VOISIN

(Centre d'Immuno Pathologie de l'Association Claude Bernard des Hôpitaux de Paris (*) Hôpital Saint Antoine Paris)

Avant d'aborder l'étude de phénomènes assez complexes il semble utile de rappeler quelques points de terminologie

On désigne sous le terme d'*homogreffe* la greffe d'un fragment de tissu ou d'organe provenant d'un individu (*donneur*) sur un individu (*receveur*) de la même espèce. Ceci distingue l'*homogreffe* de l'*autogreffe* où donneur et receveur constituent un seul et même individu et de l'*hétérogreffe* où donneur et receveur sont d'espèce différente. On réserve le nom d'*isogreffes* aux cas où donneur et receveur appartiennent tous deux à une même souche extrêmement pure (le terme de *syngénésiogreffe* est utilisé dans un sens proche mais moins strict). On utilise le terme de *transplantation* (auto homo et hétéro transplantation) lorsqu'il s'agit de la greffe d'un organe entier (rein par exemple) avec rétablissement de continuité des vaisseaux et des conduits (excréteurs par exemple). On parle de greffon ou de transplant pour désigner la partie greffée ou transplantée. Le terme de greffe brérophlastique est réservé aux cas où le greffon provient d'un embryon ou d'un nouveau né (R. M. May) (1). Quant à la greffe de tissus cancéreux nous ne l'envisagerons qu'incidemment car elle présente des particularités qui la font sortir du cadre du sujet.

I EXPOSÉ PRÉLIMINAIRE ET INTERPRÉTATION DES FAITS ESSENTIELS

A Exposé préliminaire des faits essentiels

Dans le cas le plus simple celui d'une greffe de peau chez le lapin par exemple on peut suivre l'évolution du greffon jour après jour par l'obser

(*) Travail réalisé avec l'aide de la Helen Hay Whitney Foundation

(*) Raoul Kourilsky directeur

vation macroscopique, l'étude microcapillaroscopique (2) et l'histologie par biopsie (3)

Si l'on compare l'évolution d'une homogreffe à celle d'une autogreffe (3 4 5) on est frappé par la similitude d'évolution des deux pendant plusieurs jours. Le greffon est d'abord assez pâle puis un petit piquete vasculaire apparaît vers le 3^e 4^e jour lui donnant une coloration rosée. Ceci provient de l'établissement de néocapillaires croissant à partir du lit du greffon et établissant une connexion vasculaire entre le greffon et le receveur. L'épithélium malpighien est vers le 6^e jour siège d'une intense activité mitotique s'accompagnant d'une légère desquamation. Mais à partir du 7^e 8^e jour environ l'évolution du greffon va devenir très différente suivant qu'il s'agit d'une autogreffe ou d'une homogreffe. Dans le premier cas en effet l'évolution se poursuit vers le retour à un aspect normal de la peau greffée aspect qui est atteint en ~ 3 semaines alors que dans le cas du homogreffe on voit le greffon devenir cyanotique l'épithélium desquamer abondamment laissant apparaître une surface suintante des indurations brunâtres se former allant bientôt jusqu'à la nécrose complète et totale du greffon qui se trouve finalement rejeté.

Corrélativement les vaisseaux du greffon se sont entourés d'un manchon de cellules à noyaux ronds (lymphocytes et histiocytes) et se sont progressivement thrombosés. L'épithélium malpighien continuant à desquamer cesse de proliférer. L'évolution totale a duré 8 à 12 jours suivant la technique utilisée la taille du greffon et certaines variations individuelles.

B Interpretation des faits Les théories proposées

Sans entrer dans le détail des théories qui ont été proposées pour interpréter l'échec constant (sauf quelques exceptions trompeuses pour la plupart) des homogreffes il nous a semblé logique de les grouper sous deux rubriques (5) suivant le mécanisme qu'elles invoquent les théories de l'élimination passive et celles du rejet actif.

THÉORIES DE L'ÉLIMINATION PASSIVE

D'après ces théories le greffon ne trouvant pas chez le receveur les substances nécessaires à sa survie mourrait d'inanition pour ainsi dire. Cette théorie de l'athrepsie émise il y a longtemps par Ehrlich (6) a été renouvelée par Conway et coll. (7) qui ont cru pouvoir dire que les homogreffes ne se vascularisaient pas.

En fait les homogreffes étudiées par ces auteurs étaient placées dans des conditions antiphysiologiques et nous avons vu qu'un homogreffe normal se vascularise après avoir survécu par imbibition pendant plusieurs jours (2 3 4 5 8). D'ailleurs un homogreffe peut survivre très longtemps sans vascularisation dans la chambre antérieure de l'œil par exemple (9) ou dans une chambre poreuse artificielle telle celle réalisée par Algire (10) et qui plus est il arrive que ce greffon devienne vascularisé alors il mourra en quelques jours. Si bien que la mort du greffon n'est pas due à l'absence de vascularisation mais est, au contraire, en rapport direct avec cette vascularisation. Le greffon ne meurt pas « passivement » il est activement rejeté par le receveur.

THÉORIES DU REJET ACTIF

Ce sont donc les seules théories à prendre en considération non pas seulement la *théorie de la réaction cellulaire locale* défendue par J. Loeb (11) et Murphy (12) et encombrée de concepts quasi métaphysiques surant lesquels le greffon serait rejeté par l'action locale des cellules lymphocytaires environnantes attisées par quelques facteurs « différentiels » existant dans le greffon non plus que la *théorie des groupes tissulaires* (qui serait un analogue des groupes sanguins) infirmée par le fait que de tels groupes ont été recherchés ■ non retrouvés (13) et par le fait qu'en culture de tissu les cellules d'un individu croissent parfaitement en présence de n'importe quel sérum homologue mais surtout la *théorie de l'immunité activement acquise* la seule qui réunisse actuellement assez de preuves pour ne plus pouvoir être réfutée. C'est son étude qui doit constituer l'essentiel de ce rapport.

II ARGUMENTS PLAIDANT EN FAVEUR DE LA THÉORIE DE L'IMMUNITÉ ACTIVEMENT ACQUISE

On peut en une seule phrase synthétiser la signification de chacun de ces arguments

Tout facteur qui joue un rôle d'ordre immunologique dans le domaine du receveur dans celui du greffon ou bien qui joue un rôle dans les rapports immunologiques existant entre receveur et greffon agira sur le temps de survie du greffon. Cette intervention se fera dans le sens que permet de prévoir la théorie de l'immunité activement acquise.

En effet

1^o *Tout facteur augmentant les réactions immunologiques du receveur vis à vis du greffon écourtera le temps de survie de ce dernier.*

Le meilleur exemple en est fourni par le phénomène du « second set » décrit par Medawar (3, 14) : un second greffon d'un même donneur à un même receveur meurt plus vite que le premier. Des greffons successifs du même donneur au même receveur finiront même par ne plus recevoir aucune vascularisation : c'est le phénomène de la « greffe blanche » décrit par Rapaport et Converse (15) indice d'une immunisation intense.

2^o *Tout facteur diminuant les réactions immunologiques du receveur allongera le temps de survie du greffon.*

Parmi les moyens utilisés il en est deux surtout : l'irradiation γ et l'hormonothérapie (ACTH et cortisone). Ces deux procédés sont connus comme inhibiteurs (au moins partiels) des réactions immunitaires (16). Ils entraînent également un prolongement appréciable du temps de survie du greffon (17).

3^o *D'ailleurs un receveur ne rejettera un greffon que si une réaction immunologique peut prendre place entre greffon et receveur.*

Ceci suppose que le receveur est immunologiquement compétent » (expression employée par Mitchison (13)) que le greffon est suffisamment antigénique qu'il existe des différences d'ordre immunologique suffisantes entre greffon et donneur et enfin dans le cas particulier des réactions ici

mises en jeu que des connexions vasculaires s'établissent entre greffon et receveur. Examinons successivement ces différents points.

Compétence immunologique du receveur — Le rejet du greffon ne prendra pas place si le receveur est incapable d'une réaction immunologique. C'est le cas pour d'assez nombreux Invertébrés chez lesquels manquent les systèmes cellulaires responsables des réponses immunologiques en particulier les plasmocytes (19). Ce que l'on observe ici au bas de l'échelle phylogénique on l'observe également au début de l'évolution ontogénique. C'est ainsi que l'on peut pratiquer avec succès des greffes (et même des hétérogreffes) (20) chez l'embryon de poulet ou encore des homogreffes de peau chez la souris ou le rat nouveau-nés.

Antigenicité du greffon — Elle aussi est nécessaire au rejet du greffon.

Le cas le plus net est celui des greffes embryonnaires ou brephoplastiques (R. M. May) (21) ou le greffon embryonnaire, encore peu différencié, est faiblement antigenique ce qui permet de longues survies aux homogreffes. La peau elle-même peut être greffée avec succès dans des conditions semblables (22).

Différences d'ordre immunologique entre greffon et receveur — Ce dernier point est tellement vrai que lorsqu'il n'existe pas de différence antigenique (jumeaux homozygotes) l'homogrefe se comporte exactement comme une autogrefe et persiste indéfiniment. Par ailleurs, entre des animaux de souche pure [souris par exemple (23) ou cobayes (24)] l'homogrefon a une survie d'autant plus longue que la pureté génétique de la souche est plus grande (c'est à dire tend plus vers l'homozygotie totale).

Chez l'homme de même Rogers (25) a pu montrer que le temps de survie d'un greffon cutané va de 8 jours à une survie permanente avec des durées de plus en plus prolongées suivant que donneur et receveur sont non reliés et de groupes sanguins différents, non reliés mais de groupes sanguins (même les mineurs) strictement semblables, reliés de près (syngénésieotransplantation), jumeaux dizygotes ou enfin jumeaux homozygotes ou la survie est définitive de même que dans les isogreffes pratiquées entre animaux d'une souche génétiquement très pure (23, 24).

Nécessité de connexions vasculaires entre greffon et receveur — Enfin la réaction immunologique du receveur envers le greffon ne semble pouvoir prendre place que si des connexions vasculaires sont établies entre eux. Alors que des connexions vasculaires sanguines (c'est à dire un apport

de sang) sont établies entre le greffon et le receveur — même si les vaisseaux sont suffisantes pour assurer l'apport de sang au greffon — la survie du greffon vis-à-vis du receveur est prolongée.

donneur, comme il ressort d'une très élégante étude de Medawar (9). Ces faits, comme nous le verrons, ont une grande portée théorique. Tel est l'ensemble des faits qui plaident en faveur de la théorie suivant laquelle le rejet de l'homogrefon est dû à une réaction d'immunité active ment acquise. Cependant les objections n'ont pas manqué.

III OBJECTIONS A LA THÉORIE DE L'IMMUNITÉ ACQUISE

Ces objections peuvent se grouper sous cinq rubriques

- aucun des arguments précédents n'est absolument contraignant
- il existe des cas d'homogreffes qui prennent
- on ne trouve pas de témoins d'hypersensibilisation du receveur vis à vis du greffon
- on ne trouve pas chez le receveur d'anticorps anti greffon
- d'autres théories peuvent expliquer les phénomènes observés

Si l'on considère de près ces objections on s'aperçoit qu'elles sont basées sur des exceptions mal interprétées ou bien qu'elles pourraient également s'appliquer à des phénomènes dont la nature immunologique est absolument incontestable

Examinons les donc successivement

1° AUCUN DES ARGUMENTS PRÉCÉDENTS N'EST ABSOLUMENT CONTRAIGNANT

Cela est vrai si l'on considère isolément chacun des faits que nous venons de relater mais il faut bien reconnaître que ces faits se groupent en un faisceau d'arguments logiques qui tous convergent pour étayer la théorie de l'immunité acquise

2° IL EXISTE DES CAS D'HOMOGREFFES QUI PRENNENT

Ceci est du point de vue biologique rarement vrai. En effet des succès pratiques comme les greffes artérielles ou osseuses constituent en fait des échecs biologiques car les cellules vivantes de ces transplants meurent et les transplants ne servant que de support sont réhabités par les cellules du receveur. La meilleure preuve en est que les transplants artériels ou osseux conservés morts donnent lieu à des réussites pratiques souvent supérieures. Ces greffes peuvent d'ailleurs être remplacées par des prothèses en matière plastique.

La greffe de corne constitue un cas particulier où l'on peut encore se demander si le greffon est véritablement vivant (au sens de capable de synthétiser des protéines). De toute manière même s'il est vivant du fait qu'il n'est pas vascularisé sa survie ne constitue en aucun cas une objection valable. Il est enfin un certain nombre de cas (bien inférieur au nombre de cas rapportés) où une homogreffe de peau prend véritablement et de manière durable en dehors du cas d'homozygotie. Comme il s'agit en règle de greffes de parents à enfant et que ces cas correspondent à une probabilité extrêmement minime on est en droit de supposer que la constitution génétique des deux parents était très proche et qu'en conséquence le patrimoine génétique (et donc antigénique) de l'enfant ne différait pas sensiblement de celui des parents qui a donné le greffon. Ou bien peut-être le receveur présentait-il une altération de ses réactions immunitaires du type de celles qui sont rencontrées chez les sujets agammaglobulinémiques (26).

3° ON NE TROUVE PAS DE TÉMOINS D'HYPERSENSIBILISATION DU RECEVEUR VIS À VIS DU GREFFON

Cette objection ne peut d'ailleurs être formulée que si l'on ne tient pas le phénomène du *second set* comme un témoin d'hypersensibilité. Par

ailleurs de tels tests (cutanés par exemple) n'ont été que rarement recherchés. Nous les avons recherchés (Voisin et Maurer, 27-28) chez des lapins et des cobayes soumis à des homogreffes cutanées et nous nous sommes trouvés en présence de l'obstacle suivant : l'extrait de tissu utilisé comme « anti-gène » test est par lui-même fortement pro-inflammatoire et donne lieu à des réactions non spécifiques. Ce qui ne permet pas de conclure dans un sens ni dans l'autre. Mais nous verrons pourquoi le phénomène du *second set* constitue bien un témoin de cette hypersensibilisation spécifique.

4° ON NE TROUVE PAS CHEZ LE RECEVEUR D'ANTICORPS ANTI GREFFON

Ceci est souvent exact. Les techniques utilisées en immunologie classique ne réussissent pas à mettre en évidence dans le sérum du receveur des anticorps anti-greffon. Utilisant des tests tels que le test de précipitation interfaciale, le test très sensible d'anaphylaxie cutanée passive suivant la technique d'Ovary, le test d'anaphylaxie générale active nous n'avons pas réussi à trouver trace de tels anticorps (Voisin et Maurer, 27-28). En revanche, au cours d'expériences de transfert passif de l'hypersensibilité au greffon, il nous a paru que dans quelques cas au moins il existait assez d'anticorps circulants anti-greffon pour accélérer la mortification d'un greffon du même donneur placé sur un autre receveur (Voisin et Maurer, 28). Par ailleurs, P. Gorer, au cours d'études portant surtout sur des homogreffes de tissu cancéreux (29) mais aussi de tissu cutané (30) a démontré l'existence d'anticorps spécifiques hémagglutinants et cytotoxiques « in vitro » pour les cellules tumorales. De même, mais travaillant sur des cellules épithéliales cutanées de lapin, Billingham a montré qu'après avoir été mises en présence de sérum de lapins immunisés (par greffe de peau) contre l'animal fournisseur de ces cellules, elles étaient incapables d'être retransplantées sur le donneur dont elles provenaient de se développer en une lame épithéliale. Ce phénomène d'inhibition ne se produit évidemment pas si les cellules épithéliales sont mises en présence d'un autre sérum de lapin non préparé (31). Enfin, au cours de travaux qui demandent encore confirmation, Bollag aurait réussi à mettre en évidence de tels anticorps anti-greffon par une méthode nephelométrique (32).

En dehors même de ces résultats positifs, l'objection précédente n'est pas réductrice car on connaît de nombreux cas d'hypersensibilité spécifique (au sens immunologique) sans anticorps circulants décelables. Il s'agit de cas d'hypersensibilité atopique (cas de plus en plus rares maintenant) ou surtout d'hypersensibilité de type retardé dont le prototype est l'hypersensibilité tuberculeuse ou l'on ne retrouve aucun anticorps circulant anti-tuberculoprotéine et que le sérum d'un sujet hypersensible est incapable de transmettre passivement à un sujet normal. Nous aurons d'ailleurs l'occasion d'analyser plus longuement le rôle du sérum et la signification de ce rôle dans le rejet des homogreffes.

5° D'AUTRES THÉORIES PEUVENT EXPLIQUER LES PHÉNOMÈNES OBSERVÉS

Ici encore on ne peut arriver à faire une telle objection que si l'on considère isolément chacun des phénomènes observés. Mais si on les considère tous y compris les exceptions, on ne peut fournir d'interprétation d'ensemble satisfaisante en dehors de la théorie de l'immunité acquise.

D'ailleurs, cette théorie reconnaît aujourd'hui les preuves encore plus formelles contre lesquelles les objections précédentes ne peuvent plus tenir.

IV PREUVES FORMELLES DU BIEN FONDÉ DE LA THÉORIE DE L'IMMUNITÉ ACQUISE

La preuve formelle du bien fondé de la théorie de l'immunité acquise comme cause du rejet des homogreffes est apportée par un ensemble d'expériences dont on peut résumer la signification générale en disant que *l'on peut à volonté écourter ou prolonger (voire indéfiniment) la survie d'une homogreffe en agissant sur l'hypersensibilité du receveur vis à vis du greffon et que cette hypersensibilité est strictement spécifique au sens immunologique du terme*

A Raccourcissement du temps de survie par hypersensibilisation spécifique

Ce raccourcissement peut s'obtenir nous l'avons vu par l'application du phénomène du *second set* (mort accélérée d'un deuxième greffon). Or il s'agit bien là d'un phénomène d'hypersensibilité spécifique que l'on peut par ailleurs reproduire « artificiellement » par des moyens purement immunologiques

1 *Second set phénomène d'hypersensibilité spécifique*

Ainsi que l'a démontré Medawar (3, 14) la mort accélérée d'un deuxième greffon ne s'observe que si il provient d'un même donneur. Le premier greffon peut d'ailleurs être remplacé par une injection de leucocytes. Bien plus (Dempster) (33) une greffe de rein sensibilise le receveur non pas à une seconde greffe de rein d'un autre donneur mais à une seconde greffe en provenance du même donneur. Cette seconde greffe peut être de rein ou de peau. De même une première greffe de peau sensibilise le receveur non pas à une seconde greffe de peau d'un autre donneur mais à une seconde greffe (peau ou rein) en provenance du même donneur. Rein et rate peuvent également être utilisés indifféremment pour sensibiliser le receveur à un certain donneur (Simonsen) (34). Si bien que l'hypersensibilité à laquelle

du même donneur au même receveur sera rejeté encore plus vite (35) et que des greffons ultérieurs finiront par ne plus être vascularisés (15). Enfin nous avons fréquemment observé deux ou trois jours après une deuxième greffe d'un même donneur à un même receveur une réaction inflammatoire importante de la peau du receveur autour du greffon (28) et Rapaport et Converse (36) ont remarqué chez des hommes recevant une 2^e, 3^e ou 4^e greffe de peau d'un même donneur une intense réaction inflammatoire « de rappel » au niveau des anciens sites de greffes (déjà éliminées) au moment de la réaction aboutissant au rejet de la greffe présente. Ceci ne s'observant pas si la greffe présente provient d'un autre donneur. Tous ces faits montrent le caractère spécifique (au sens immunologique) des phénomènes observés au cours de l'évolution d'une greffe de *second set*. Les expériences suivantes apportent une certitude de plus

2 Reproduction artificielle du phénomène du second set par des moyens purement immunologiques

Il est en effet possible de reproduire un phénomène du *second set* « artificiellement » c'est à dire sans faire de première greffe mais en sensibilisant le receveur vis à vis du donneur par les moyens classiques en immunologie de sensibilisation active ou passive

Sensibilisation active — Une mort accélérée d'un greffon de peau comparable en tous points à un phénomène du *second set* s'observe chez des lapins préalablement soumis à des injections d'un broyat de peau du futur donneur mélangé à des substances adjuvantes (Voisin et Maurer 27, 28) Lorsque la sensibilisation est suffisamment intense on peut même provoquer le phénomène de la greffe blanche (Voisin et Maurer 37)

Sensibilisation passive — Une mort accélérée du greffon s'observe également si l'on injecte chez le receveur un antiserum anti donneur préparé chez un animal d'espèce différente (lapin pour des homogreffes de cobayes) (Voisin et Maurer 27-28) Dans ce dernier cas les anticorps présents dans l'antiserum sont très puissants car dirigés non seulement contre le donneur mais contre tous les animaux de son espèce. Dou les phénomènes suivants : fréquence de la greffe blanche, mortification accélérée d'une homogreffe de peau provenant d'un autre donneur, mortification même d'une autogreffe et finalement possibilité d'une action fatale chez l'animal receveur de serum. Si cherchant à accélérer la mort d'un greffon de peau on injecte à un animal qui vient de recevoir une greffe de peau du serum provenant d'autres animaux de même espèce préalablement soumis à des greffes de peau du même donneur il semble que l'on puisse parfois obtenir une accélération effective du rejet du greffon (27-28)

Le phénomène du *second set* est donc bien un phénomène de nature immunologique puisque c'est un phénomène strictement spécifique et qu'on peut le reproduire par des moyens purement immunologiques

Mais si l'on peut en provoquant une hypersensibilité spécifique écourter la survie d'un greffon il serait certainement aussi probant et encore plus spectaculaire de réussir à prolonger cette survie au moyen d'une désensibilisation spécifique. Cela est également réalisable

II Prolongation du temps de survie du greffon par désensibilisation spécifique

On peut en effet prolonger la survie d'une homogreffe chez un animal par désensibilisation temporaire précédant immédiatement la greffe ou bien obtenir une survie définitive par désensibilisation pratiquée chez le receveur au moment de sa vie embryonnaire. Dans les deux cas cette désensibilisation est spécifique du donneur dans les deux cas également le terme désensibilisation ne préjuge pas du mécanisme immunologique intime qui conduit à cet état « réfractaire »

1 *Prolongation du temps de survie du greffon par désensibilisation temporaire*
Billingham et Sparrow (31-38) ont montré que l'on peut doubler au moins le temps de survie d'une homogreffe de peau en faisant au futur receveur (22 et 10 jours avant la greffe) deux injections intraveineuses d'une suspension de cellules (épithéliales malpighiennes ou leucocytaires) du futur

donneur Quel que soit le mecanisme intime de ce phenomene il est specifique du donneur

2 *Survie indefinie des greffes chez des animaux desensibilises pendant leur vie embryonnaire*

artificiellement un tel etat de *tolerance specifique acquise* (nom dont ils ont baptise eux memes ce phenomene) Le schema de leur experience est le suivant ils injectent a un embryon de souris blanche des cellules sanguines de souris noire Lorsque le sourceau blanc est ne et devenu adulte ces auteurs lui font une greffe de peau de souris noire (souche d'une haute purete genetique ce qui permet d'avoir recours pour le greffon a une autre souris qu'a la souris donneuse de cellules) Cette greffe de peau noire est alors capable de survivre indefiniment (dans le cas de *tolerance complete*) Une telle *tolerance specifique acquise* peut egalement etre obtenue chez certaines especes par injection de cellules chez des animaux nouveaux (Woodruff 42) Enfin une *tolerance partielle* a des heterogreffes (entre especes differentes) a pu etre obtenue recemment par la meme methode (Hašek 43 44 Fgdahl et Varco 45)

Ce phenomene de *tolerance specifique acquise* est comparable au phenomene d'inhibition specifique qu'ont etabli maintenant les immunologistes (46 47 48 49) a savoir que l'injection d'un antigen e a dose suffisante (50) a un animal durant sa vie intra embryonnaire (ou meme neo natale) entraine au cours de sa vie adulte une *inhibition specifique* (pour employer le terme de M. Cohn) (50) de la production des anticorps correspondants apres sollicitation antigenique Que l'interpretation de ces faits experimentaux prete a d'interessantes discussions dont nous envisageons plus loin ce que nous pensons en etre l'essentiel n'empêche nullement qu'il s'agit d'un phenomene immunologique primordial

Ainsi la nature immunologique du rejet des homogreffes est aujourd'hui definitivement etablie et c'est dans le domaine immunologique qu'il nous faut envisager les problemes actuellement a l'etude

Ces problemes concernent principalement la nature des antigenes en cause la nature des anticorps et le type d'hypersensibilite responsables ainsi que le mecanisme intime de rejet du greffon

V NATURE DES ANTIGENES EN CAUSE

Le probleme de la nature des « antigenes d'homogrefe » c'est a dire des antigenes jouant un role dans l'etablissement de l'hypersensibilite du receveur vis a vis du greffon est domine par deux elements ces antigenes — ou certains d'entre eux — ne semblent presents que dans certaines cellules

d'information auxquelles sont ramenees les questions concernant les antigenes de greffe

A Cellules vivantes et antigènes de greffe « désensibilisants »

S'il est en effet possible d'entraîner la sensibilisation à une homogreffe (sous forme d'accélération de la mort du greffon) en injectant au futur receveur non seulement des cellules vivantes mais encore des extraits cellulaires purifiés ou un broyat de tissu mort mêlé à des substances adjuvantes par contre la désensibilisation ne semble pouvoir être obtenue qu'au moyen de cellules vivantes, qu'il s'agisse du phénomène de Billingham et Sparrow (31-38) (accroissement du temps de survie d'un greffon chez un receveur adulte qui a reçu au préalable des injections intraveineuses de cellules vivantes du donneur) ou du phénomène de tolérance spécifique acquise (40-41-42) induite par injection intra-embryonnaire (ou *neo natale*) de cellules vivantes du futur donneur.

Il existe cependant certains cas où l'on peut augmenter les chances de

est constituée de tissu tumoral. Ce phénomène a été baptisé par Dnell (51-52) *enhancement phenomenon* terme que l'on peut traduire par *phénomène de « facilitation »*. Ce phénomène d'abord étudié par Casey (53, 54) a fait récemment l'objet d'importantes études de Kaliss (55 à 59). Voici en quoi il consiste : si l'on greffe par voie sous-cutanée une tumeur Sarcome I de souris par exemple (qui se développe chez des souris de lignée A) sur des souris C 57 la greffe régresse en règle rapidement à partir du 1^{er} jour ; par contre les souris C 57 sont traitées une semaine avant la greffe de cellules cancéreuses par l'injection intra-péritonéale de tissus morts provenant de souris A les greffons vont proliférer et même tuer les souris receveuses. Les tissus morts entraînant ce phénomène peuvent consister en un homogénat lyophilisé de tumeur Sarcome I A ou de tissus normaux de souris A ou en le surnageant d'un tel homogénat ou même en serum de souris A. Ce phénomène est un phénomène de nature immunologique spécifique du à la formation d'anticorps sériques. La « facilitation » de la croissance du greffon peut être passivement transmise à des souris C 57 en leur injectant un peu avant de pratiquer la greffe du serum provenant de souris C 57 soumise auparavant à des injections de tissu lyophilisé de souris A.

Sans entrer dans le détail de l'analyse de ce phénomène il est aujourd'hui établi que les anticorps sériques produits par le receveur au repère à l'injection de tissus lyophilisés du donneur agissent sur la tumeur et même provoquant à son niveau quelque modification qui la rend résistante à la réaction immunologique d'hypersensibilité ultérieure du receveur. Ceci est démontré par le fait qu'une tumeur transplantée chez un receveur ainsi prétraité peut être retransplantée avec succès chez un nouveau receveur C 57 (donc normalement incompatible) sans qu'il soit nécessaire de prétraiter ce nouveau receveur. Cette modification a donc consisté en une modification de la tumeur Sa I la privant pour ainsi dire de sa spécificité de lignée A. Elle n'a pas du tout consisté en une désensibilisation de l'hôte. Un tel phénomène de « facilitation » n'a pas pu être retrouvé par Kaliss lui-même pour des greffes de tissus normaux (Il semble cependant que Billingham, Brent et Medawar aient obtenu une prolongation du temps de survie

d'homogreffes cutanées par injection préalable au futur receveur de tissu rénal lymphatisé provenant du futur donneur de peau (59 bis)

Il n'en reste pas moins que pour modifier le receveur lui-même dans le sens d'une désensibilisation vis à vis d'une greffe les seuls résultats positifs n'ont été obtenus jusqu'ici que par l'injection de cellules vivantes du donneur projeté. Ceci s'applique semble-t-il aussi bien au phénomène de Billingham et Sparrow (31-38) qu'au phénomène de la tolérance spécifique expérimentalement induite pendant la vie embryonnaire ou néonatale (40, 42-42). C'est ce dernier phénomène le plus intéressant dont nous allons essayer d'analyser maintenant la signification plus particulièrement sous l'angle des connaissances qu'il peut nous apporter en ce qui concerne la nature des antigènes de greffe. La nécessité d'utiliser des cellules vivantes pour l'induire comporte certainement une signification très importante mais il semble difficile aujourd'hui de préciser cette signification autrement que par l'intermédiaire de l'une des trois hypothèses que nous allons présenter ici et d'après lesquelles les cellules vivantes injectées chez l'embryon joueraient respectivement un rôle « passif », un rôle « semi-actif » ou un rôle « actif ».

PREMIÈRE HYPOTHÈSE — *Les cellules injectées à l'embryon jouent le rôle « passif » de fournisseur d'antigène* et le phénomène de tolérance spécifique acquise au greffon est strictement superposable au phénomène d'inhibition immunologique spécifique (46 à 50) ce dernier constituant évidemment un système beaucoup plus simple mettant en jeu un antigène pur et l'inhibition de la production de l'anticorps correspondant. C'est la 1^{re} hypothèse actuellement admise. Il convient alors d'envisager successivement l'interprétation du mécanisme du phénomène d'inhibition immunologique spécifique puis dans un deuxième temps la raison du caractère particulier « vivant » des antigènes en cause dans le phénomène de tolérance spécifique acquise au greffon cas particulier du précédent phénomène.

Interprétation du phénomène d'inhibition immunologique spécifique — L'interprétation de ce phénomène nécessite que l'on ait présentes à l'esprit deux notions importantes.

— La première est que les organismes embryonnaires sont encore incapables de produire des anticorps (60). L'expérience montre de plus que si l'on introduit chez l'embryon un antigène étranger à dose suffisante quelque chose de durable se produit dont la conséquence est l'inverse de celle d'une immunisation tout en demeurant spécifique au sens immunologique du

(*) Notons au passage que ce phénomène apporte une interprétation possible de l'auto-antipénurie habituelle d'éléments comme les spermatozoïdes, la myéline, le cristallin qui n'ont jamais eu l'occasion de se trouver en présence des cellules mères des futures cellules formatrices d'anticorps pendant la vie embryonnaire. La persistance de cet état pendant la vie adulte expliquerait encore que cette auto-antipénurie n'a pas dans les conditions normales l'occasion de donner lieu à une réponse immunologique.

spécifique et l'induction spécifique (50) ce dernier terme designant l'action inductrice d'un antigène sur toute cellule formatrice d'anticorps. Les deux hypotheses maîtresses concernant la formation et l'élaboration continue des anticorps sont les suivantes : la première ou théorie du « moule » de Breinl et Haurowitz (61) Mudd (62) Alexander (63) et Pauling (64) d'après laquelle l'anticorps se moulerait pendant sa formation sur l'antigène présent dans la cellule implique que l'antigène demeure à la disposition de la cellule formatrice d'anticorps. la deuxième ou théorie de la modification enzymatique de Burnet et Fenner (65) d'après laquelle les anticorps seraient élaborés et modelés par un système enzymatique susceptible de subir une modification adaptative vis à vis de l'antigène (comparable aux modifications adaptatives des enzymes bactériens). Cette modification adaptative une fois réalisée serait persistante et la synthèse d'un anticorps pourrait se poursuivre en l'absence de l'antigène correspondant.

Avec ces deux notions considérons maintenant le phénomène d'inhibition (ou de tolérance) spécifique. Les deux mêmes mécanismes semblent également pouvoir jouer sans que l'on puisse véritablement choisir avec assurance entre les deux ou bien c'est la théorie des enzymes adaptatifs qui s'applique et dans ce cas l'introduction d'un antigène étranger chez l'embryon déterminerait au niveau des cellules mères des futures cellules formatrices d'anticorps une modification enzymatique définitive modification excluant la possibilité de donner ultérieurement aux molécules anticorps une certaine configuration (celle qui précisément correspond à l'antigène en question) et dans ce cas l'antigène n'a pas besoin de persister pour que l'inhibition acquise demeure en permanence. Ou bien c'est une théorie comparable à celle du « moule » et alors l'inhibition spécifique de la production d'un anticorps ne peut être réalisée que par une pression permanente de l'antigène correspondant ce qui implique sa présence permanente.

Dans ce dernier cas il n'y aurait peut être pas de différence essentielle entre le phénomène d'inhibition (ou de tolérance) spécifique acquise pendant la vie embryonnaire et le phénomène de paralysie immunologique décrit par Felton (66) qui injectant à la souris adulte des doses importantes de polysaccharide pneumococcique constate que l'animal ne peut plus fabriquer d'anticorps contre le polysaccharide injecté mais qu'il peut en fabriquer normalement contre un autre antigène. Cette incapacité spécifique s'accompagne de la présence du polysaccharide en question dans les tissus de l'animal (67). Certes sous l'influence des travaux de Dixon (68) « on admet habituellement que le phénomène de Felton met en jeu la neutralisation continue de l'anticorps alors que l'inhibition (ou tolérance) spécifique met en jeu l'inhibition directe de la synthèse de l'anticorps mais il n'existe pas de preuve absolue que la « paralysie immunologique » ne met pas en jeu une inhibition de synthèse ou que l'inhibition (ou tolérance) ne met pas en jeu une neutralisation de l'anticorps. Les deux phénomènes pourraient donc bien être les manifestations d'un même mécanisme fondamental » (M. Cohn) (50).

Dans ces conditions la nécessité d'injecter des cellules vivantes pour entraîner une tolérance ultérieure vis à vis d'une greffe provenant du même donneur de cellules pourrait s'expliquer de l'une des manières suivantes sur

nécessaire à l'établissement

d'un état de tolérance on conçoit l'utilité d'injection de cellules vivantes. Cette persistance serait alors facilement assurée par la survie des cellules injectées chez l'embryon. La nécessité de la présence des cellules vivantes se concevrait d'autant plus que les antigènes en cause sont peut-être peu résistants et assez rapidement détruits. On peut apporter à l'appui de cette hypothèse les résultats des expériences de Green et Lorincz (69) montrant que l'exposition précoce et massive d'embryons de poulets aux antigènes d'une tumeur en voie de croissance n'est pas en soi une condition suffisante à la production d'un état de tolérance définitive vis-à-vis de ces antigènes puisque les cellules tumorales après avoir proliféré pendant la vie embryonnaire du receveur, régressent au moment de l'éclosion et qu'à l'âge de deux mois les poulets sont capables de répondre à l'injection du même type de cellules tumorales par une fabrication d'anticorps aussi importante que celle des témoins. Ces auteurs pensent donc que « la condition de tolérance provoquée par des cellules homologues dépend de leur survie permanente chez le receveur ».

b) Si la persistance indéfinie des antigènes n'est pas nécessaire à l'établissement d'un état de tolérance on peut interpréter la nécessité de l'injection de cellules vivantes par l'intervention de facteurs qualitatifs ou quantitatifs. Ces facteurs concernent respectivement le nombre et la qualité des antigènes présents dans le matériel injecté et la quantité d'un antigène donné nécessaire à entraîner la tolérance.

1. *Nombre et qualité des antigènes présents* : le fait de tuer les cellules détruit par une autolyse rapide certains antigènes existant dans les tissus vivants. L'organisme (embryonnaire) n'aurait donc pas l'occasion de devenir tolérant vis-à-vis de ces antigènes. Lorsque plus tard l'organisme étant sorti de la période néo-natale sera devenu immunologiquement mature et qu'on pratiquera sur lui une greffe de tissu vivant provenant du même donneur (ou de la même lignée « homo-ygote ») les antigènes en question présents dans ce tissu vivant seront capables d'immuniser ce receveur ce qui entraînera le rejet de l'homogreffe. Ceci est l'expression d'une loi inhérente même au concept de la tolérance spécifique acquise (interprétée comme une variation complexe de l'inhibition immunologique spécifique) et qui est la suivante : alors qu'un seul antigène commun au futur greffon et au matériel injecté au futur receveur (cellules vivantes, cellules mortes ou extrait cellulaire) entraînant la formation de « l'anticorps » (anticorps sérique ou propriété liée aux cellules) correspondant peut suffire à entraîner l'hypersensibilité vis-à-vis du greffon et l'accélération de son rejet par contre l'établissement d'un état de tolérance acquise vis-à-vis d'un greffon nécessite l'utilisation de tous les antigènes susceptibles de jouer ultérieurement un rôle dans l'hypersensibilité de greffe. Cette première possibilité n'est pas invraisemblable car la différence entre une cellule vivante et une cellule morte réside avant tout dans une désorganisation des rapports biochimiques, désorganisation qui va forcément de pair avec des modifications irréversibles de certains des constituants essentiels de la cellule. Cette hypothèse tendrait à indiquer que les antigènes d'homogreffe (ou du moins certains d'entre eux indispensables au même titre que les autres à l'établissement d'une tolérance acquise) sont particulièrement fragiles et labiles. Une fois ce rôle d'apport d'antigènes labiles propres aux cellules vivantes rempli les cellules injectées

tées pourraient mourir sans empêcher le processus de tolérance de se perpétuer une fois induit

2 *Quantité d'antigène nécessaire à entraîner la tolérance* un raisonnement de même ordre se rapportant non plus au nombre des antigènes mais au nombre des cellules du receveur mises en contact avec l'antigène montre clairement que toutes les cellules mères des futures cellules formatrices d'anticorps doivent être mises en présence des antigènes vis à vis desquels on veut obtenir une tolérance immunologique, alors que chez le sujet immunologiquement mature il suffit qu'une proportion relativement faible des cellules « immunologiquement compétentes » soit mise en contact avec le ou les antigènes pour que se trouve déclenché le mécanisme de formation des anticorps correspondants. Il est donc logique de penser que la quantité d'un antigène donnée nécessaire à entraîner la tolérance spécifique acquise doit être supérieure à celle qui est suffisante à entraîner l'immunisation. Or la quantité pondérale (et non plus seulement le nombre cette fois-ci) des antigènes produits par des cellules vivantes et capables de se reproduire même pendant une période limitée est beaucoup plus grande que la quantité fournie une fois pour toutes par le même nombre de cellules mortes ou un extrait cellulaire correspondant. C'est précisément ce phénomène qui a longtemps fait penser jusqu'aux travaux de Baenz (70) et de Coulaud (71) que l'hypersensibilité au bacille tuberculeux ne pouvait être induite que par des bacilles vivants. L'intervention de ce deuxième facteur quantitatif n'est pas illogique. Si il est effectivement en cause — seul en cause — des quantités plus grandes de cellules mortes doivent être capables d'entraîner le même résultat que des cellules vivantes injectées en quantité modérée. Mais ce facteur (qui suppose la persistance des cellules injectées au moins un certain temps) n'exclut pas du tout la possibilité d'intervention des autres facteurs.

L'intervention éventuelle des différents facteurs que nous venons d'évoquer est soumise à l'acceptation de l'hypothèse suivant laquelle les cellules injectées jouent un rôle « passif » à l'antigène. Mais il est possible d'envisager d'autres hypothèses où la signification du phénomène de tolérance spécifique acquise à l'homogreffe est radicalement différente de celle du phénomène d'inhibition spécifique concernant les antigènes purs.

DEUXIÈME HYPOTHÈSE *Les cellules injectées à l'embryon jouent un rôle « semi actif » de fournisseurs ou de modificateurs d'organites intracellulaires du receveur*

Selon cette hypothèse les cellules du receveur mères des futures cellules formatrices d'anticorps verraient leurs mécanismes de synthèse protéique modifiés ou partiellement remplacés par les mécanismes correspondants des cellules injectées. Ce mécanisme diffère de celui invoqué par la théorie de la modification adaptative enzymatique par le fait qu'il met en jeu non pas une réaction des mécanismes cellulaires du receveur mais une induction ou un remplacement aboutissant à une modification profonde d'au moins une partie de ces mécanismes.

On peut invoquer en faveur de la possibilité d'un tel mécanisme les expériences d'Avery (72) transformant des pneumocoques de type A en pneumocoques de type B par simple addition à la culture de type A d'acide désoxyribonucléique extrait du type B, ou encore les expériences plus récentes

tes et portant sur des organismes infiniment plus complexes (canards) de Benoit et coll (73) et aboutissant à des modifications importantes dans les mécanismes de synthèse avec modifications morphologiques correspondantes

Si une telle hypothèse était exacte on devrait pouvoir remplacer les cellules vivantes par un extrait cellulaire et il est naturellement aux désoxyribonucléoprotéines (intactes de préférence à l'acide désoxyribonucléique) que l'on pense. Cependant jusqu'ici les tentatives pratiquées avec des noyaux ou des extraits nucléaires actifs pour conférer l'hypersensibilité au greffon (Billingham Medawar) (74) et de l'acide désoxyribonucléique (Hašek) (75) se sont soldées par des échecs.

Quant à l'hypothèse suivante elle est beaucoup plus proche de celle-ci que de la première elle fait jouer un rôle actif et permanent aux cellules injectées à l'embryon.

TROISIÈME HYPOTHÈSE *Les cellules injectées à l'embryon jouent un rôle actif et permanent de remplacement.*

Cette dernière hypothèse demande à être présentée avec autant de prudence que la précédente et ne s'applique peut-être pas à tous les cas de tolérance acquise. En effet si les cellules vivantes injectées à l'embryon ne sont pas des cellules « immunologiquement compétentes » (ni susceptibles de le devenir dans leur nouvel environnement) alors leur persistance même indéfinie ne saurait avoir d'autre signification que celle envisagée dans la première hypothèse (ou beaucoup plus improbablement dans la deuxième). Mais il n'est pas certain que ce cas ait jamais été observé. Si par contre les cellules vivantes injectées chez l'embryon sont immunologiquement compétentes il en va tout autrement et un nouvel enchaînement d'événements prend place propre à donner à l'interprétation du phénomène de tolérance spécifique acquise une signification très particulière et n'ayant absolument rien à voir avec le phénomène d'inhibition spécifique concernant les antigènes purs. Ces cellules en effet vont se reproduire se disséminer dans les organes lymphoïdes coloniser les centres immunologiques adultes et immunologiquement actifs ces cellules placées en présence d'antigènes nouveaux vont répondre non pas par une tolérance acquise comme les cellules embryonnaires sont censées le faire mais par une élaboration d'anticorps (ou du moins une réaction immunologique spécifiquement dirigée contre l'antigène provocateur). Les antigènes les plus immédiats sont contenus dans le tissu lymphoïde embryonnaire que colonisent les cellules adultes. Un tel conflit ne va pas aller sans conséquences pathologiques : ces conséquences se font sentir principalement sur le système lymphoïde et hématopoïétique comme l'a démontré Simonsen (76-77) parfois elles vont même jusqu'à compromettre le développement et la vie de l'animal après sa naissance comme l'a décrit Billingham (18-78) chez la souris donnant à l'ensemble du tableau le nom de « maladie des avortons » (runt disease). Mais il faut reconnaître que dans nombre de cas cet effet adverse est peu marqué en dehors d'un certain degré d'involution ganglionnaire. Ces animaux sont des « chimeres » conformément à la terminologie des immuno-hématologistes. Naturellement ils

n est pas assimilable au rôle purement passif d'un antigène persistant dans les tissus du receveur mais que ce rôle est actif dans la reconnaissance des antigènes de greffe (de même origine qu'elles) et, éventuellement dans la transmission du message concernant cette reconnaissance aux autres cellules des centres immunologiques.

Une situation de signification analogue peut être créée expérimentalement chez des animaux adultes irradiés par une dose létale de rayons γ qui détruit leur système réticulo-endothélial lymphoïde et hématopoïétique puis protégés par une injection de cellules de moelle osseuse provenant d'autres animaux non irradiés (79 80 81). Ces cellules remplacent en particulier dans leur rôle hématopoïétique, les cellules du receveur neutralisées par l'irradiation. Les animaux ainsi traités sont dans une forte proportion protégés contre l'action létale de l'irradiation. La suite des événements est alors différente suivant l'origine des cellules de moelle osseuse injectées. ■ ces cellules provenaient d'animaux de la même lignée très pure que le receveur ce dernier a de fortes chances de survivre indéfiniment. Si les cellules proviennent d'animaux d'une autre lignée (ou parfois même d'animaux d'une autre espèce) (82) alors temporairement au moins les receveurs de cellules deviennent capables d'accepter une greffe de tissu des animaux donneurs de cellules (83). Puis certains d'entre eux vont mourir vers la troisième semaine. Des arguments existent montrant que cela est dû à une réaction du receveur ayant récupéré sa capacité de former des anticorps contre les cellules étrangères injectées (Frentin 84). D'autres vont au cours d'une période allant du 35^e au 50^e jour suivant l'irradiation présenter une maladie

et peuvent persister à l'état de « chimères » avec une population lymphoïde et sanguine mixte (85). Cette situation reproduit donc chez l'adulte ce que nous venons de voir chez l'embryon et l'on a ici la certitude qu'il ne s'agit pas d'une tolérance induite chez le receveur mais du remplacement des mécanismes immunologiques par ceux du donneur (*).

Ainsi cette dernière hypothèse diffère profondément de celle qui attribue à la tolérance spécifique acquise au greffon la même signification qu'à l'inhibition immunologique spécifique d'un antigène pur. Elle en diffère essentiellement parce que les cellules injectées pendant la vie embryonnaire ne modifieraient pas le mécanisme immunologique du receveur par l'intermédiaire d'un antigène agissant à la phase « d'adaptabilité immunologique » mais qu'elles se substitueraient partiellement au moins à ces mécanismes.

(*) Remarquons au passage que le traitement d'une leucémie se basant sur les expériences précédentes devrait strictement répondre aux deux exigences suivantes : 1^o irradiation à dose létale pour éliminer totalement non seulement les cellules leucémiques mais encore les cellules immunologiquement compétentes du sujet 2^o remplacement du tissu lymphoïde et hématopoïétique détruit par du tissu homologues correspondant mais d'origine embryonnaire (rate embryonnaire serait le mieux).

■ souvent mortelle et ceci grâce à la sensibilité aux antigènes qu'elles possèdent. C'est donc très difficile d'envisager.

Cette hypothèse ne peut naturellement s'appliquer qu'au cas où les cellules injectées chez l'embryon sont des cellules immunologiquement compétentes ou susceptibles de donner naissance à des cellules elles-mêmes immunologiquement compétentes. Si les cellules injectées sont dans l'incapacité définitive de produire des anticorps et entraînent pourtant l'établissement d'une tolérance spécifique acquise au greffon du même donneur on doit alors accepter l'assimilation de ce phénomène à celui d'inhibition spécifique comme constituant la seule explication possible.

Mais il semble bien que jusqu'à présent du moins la tolérance spécifique acquise n'ait pu être induite que par des injections intra-embryonnaires comportant des cellules vivantes capables de se reproduire et immunologiquement compétentes ou apparemment susceptibles de le devenir (au moins dans leur descendance) : sang total par voie intraveineuse (parabiose embryonnaire Hasek 43 44 86) sang total par voie non intraveineuse donnant une tolérance plus faible (Billingham Brent et Medawar 87) sang total par voie intraveineuse chez le nouveau-né (Woodruff 88) suspensions de cellules spléniques chez l'embryon (Billingham Brent et Medawar 40 41) ou chez le nouveau-né (Woodruff et Simpson 42) fragments de tissu renal ou testiculaire (Billingham Brent et Medawar 40 41). Il semble bien par contre que les cellules ne possédant aucune capacité d'élaborer des anticorps aient abouti jusqu'ici à des échecs : hématies (Medawar 74) et même hématies nucléées (Hasek). Les spermatozoïdes ont semble donner une tolérance faible (Hasek 75) mais Hasek lui-même pense qu'elle pourrait bien être due aux cellules contaminant les spermatozoïdes. Quant aux cellules tumorales elles semblent donner des résultats allant dans le même sens puisque Koprowski (89) a pu obtenir une tolérance acquise vis-à-vis de cellules lymphosarcomateuses alors que Green et Lorincz (69) n'obtenaient pas de tolérance vis-à-vis de cellules épithéliomateuses.

Dans ces conditions il semble intéressant à titre spéculatif disons même « provocatif » d'évoquer la possibilité suivante compatible avec tous les faits présentés : le mécanisme commun que l'on prête habituellement aux deux phénomènes de tolérance spécifique acquise à l'homogreffe et d'inhibition immunologique spécifique d'un antigène pur : mécanisme consistant à se faire « reconnaître et accepter » par l'appareil immunologique du receveur et à devenir considéré par lui comme faisant partie intégrale du même individu n'existerait pas. En d'autres termes il n'existerait pas réellement de phase « d'adaptabilité immunologique » le phénomène d'inhibition spécifique nécessiterait la présence continue de l'antigène et serait superposable au phénomène de Felton (dit de paralysie immunologique) et le phénomène de tolérance acquise serait dû au remplacement au moins partiel du système immunologique du receveur par les cellules injectées.

Il serait cependant prématuré de choisir à l'heure actuelle entre les trois hypothèses présentées ci-dessus d'autant plus que l'hypothèse assimilant tolérance acquise et inhibition spécifique réunies en un même concept aboutit à des conclusions logiques et cohérentes en accord avec celles auxquelles aboutira le chapitre suivant concernant les caractères particuliers de certains des antigènes d'homogreffes : ce seraient des antigènes particulièrement fragiles et labiles très vraisemblablement liés aux mécanismes de synthèse cytoplasmiques et plus particulièrement à des substances tenant de très près aux nucléoprotéines. Rappelons d'ailleurs que des noyaux isolés

sont capables sinon d'entraîner la tolérance spécifique après injection à l'embryon du moins d'entraîner chez l'adulte l'hypersensibilité vis à vis d'une greffe ultérieure en provenance du même donneur (74) Il en va de même pour certaines substances nucléoprotéiques extraites de ces noyaux (74)

En définitive ce sont les mêmes mécanismes liés à la synthèse cytoplasmique qui semblent être en cause dans le phénomène de la tolérance spécifique acquise à l'homogreffe, quelle que soit l'hypothèse adoptée concernant leur rôle chez le receveur rôle purement passif d'antigène rôle « semi actif » d'induction active ou rôle purement actif de substitution

II Antigènes d'homogreffe et spécificité d'individu

Une remarque importante s'impose valable tout au long de cet exposé lorsque on pratique des homogreffes sur des animaux appartenant à une même lignée de très haute pureté génétique les individus de par l'identité de leur patrimoine génétique sont tellement semblables les uns aux autres qu'ils ne sont pas susceptibles de réagir immunologiquement l'un contre l'autre ainsi les isogreffes survivent à peu près comme des autogreffes et sont souvent pratiquées au lieu d'autogreffes dans les études immunologiques auxquelles nous nous référons Évidemment les homogreffes pratiquées entre animaux de lignées différentes sont rejetées En quelque sorte la spécificité d'individu est ici remplacée par une spécificité de lignée pure les animaux appartenant à une même lignée très pure étant pour ainsi dire interchangeables Ceci modifie peu la signification générale du problème

Quelles sont, en effet les implications des faits précédents en ce qui

concernant les auto antigènes Les raisons d'une telle confrontation (90) résident dans les points communs qui unissent les auto antigènes et les antigènes de greffe Ces points communs sont principalement les suivants dans les deux cas il s'agit d'antigènes cellulaires ou tissulaires induisant l'apparition de propriétés spécifiques ayant les caractères d'anticorps (extra cellulaires ou dits « sessiles ») cytotoxiques De plus les trois endroits où l'on peut pratiquer des homogreffes viables (chambre antérieure de l'œil (9 91), substance blanche à l'écart des ventricules et des méninges (9 93 94) et testicules (95 96 97) ou vésicules séminales (98)) sont précisément les trois endroits où il est avéré que l'on peut trouver des auto antigènes [cristallin (99) substance blanche cérébro médullaire (100 101) et spermatozoïdes (102 à 106)] Enfin comme nous l'avons déjà mentionné le phénomène de tolérance spécifique acquise naturelle ou artificielle dont nous avons vu le rôle dans la survie des homogreffes semble en rapport direct avec l'absence ou l'existence de pouvoir auto antigénique dans une substance ou une cellule La comparaison entre auto antigènes et antigènes de greffes

Cette spécificité

d'organe est indépendante de toute spécificité d'individu et même jusqu'à un certain point de la spécificité d'espèce. En effet (90-107) un auto-antigène entraîne la formation d'un anticorps capable d'agir sur un antigène autologue (provenant du sujet même qui a élaboré l'anticorps) c'est à dire comme auto-anticorps mais ce anticorps est également capable d'agir sur un antigène homologue (provenant d'un autre sujet de même espèce) c'est à dire comme iso-anticorps il peut parfois même agir sur un antigène hétérologue (provenant d'un sujet d'espèce différente) c'est à dire comme hétéro-anticorps. Réciproquement la production d'un auto-anticorps (c'est à dire d'un anticorps capable de réagir sur une substance appartenant à l'organisme même qui a élaboré cet anticorps) peut être entraînée par injection d'un auto- d'un iso ou même d'un hétéro-antigène. Dans tous ces cas le seul point commun à ces différents antigènes est la similitude de l'organe employé il y a donc spécificité d'organe stricte dans le système auto-antigène-auto-anticorps. Cette spécificité d'organe est vraisemblablement liée à des substances jouant un rôle dans la fonction particulière à l'organe (ou au tissu ou au système ou au groupe de cellules) considéré. Il est également probable qu'elle n'est pas due à des protéines (ou du moins aux protéines normales communes) il est en effet difficilement pensable que le mécanisme de synthèse des protéines (dont la spécificité est déterminée génétiquement) puisse élaborer des substances protéiques qui seraient capables d'exciter en retour ce même système à former des protéines anticorps spécifiquement dirigées contre les substances protéiques initiales. Si par contre ces substances protéiques sont « dénaturées » d'une manière ou d'une autre ou modifiées par exemple par l'adjonction d'un groupement prosthétique ayant une signification fonctionnelle (comme c'est le cas pour la thyroglobuline) on conçoit mieux la possibilité d'une auto-antigenicité la thyroglobuline se révèle effectivement auto-antigénique. On conçoit encore mieux qu'une substance non protéique soit auto-antigénique. En ce qui concerne l'auto-antigène présent dans les spermatozoïdes nous avons apporté avec F. Toullet et P. Maurer (90) des arguments expérimentaux éliminant une nature protéique et suggérant une nature polysaccharidique ou glycoprotéique (à courtes chaînes polypeptidiques).

Les antigènes de greffe par contre « ils ne sont pas partagés par tous les individus d'une espèce et encore moins par des individus d'espèce différente puisqu'ils sont spécifiques d'individu sont à l'inverse partagés par des types très différents de cellules appartenant à un individu (13-53). Ils existent semble-t-il dans toutes les cellules vivantes capables de synthèse protoplasmique qui ont été testées jusqu'ici. Bien qu'il soit difficile d'obtenir un type cellulaire pur ceci a été réalisé au moins pour les cellules épithéliales malpighiennes (31-58) et les cellules leucocytaires (13) qui partagent ces mêmes antigènes également présents dans la peau (3-33) le rein (33-34-108) et la rate (34) (et très certainement de nombreux autres organes-tissus ou cellules). Ces mêmes antigènes semblent par contre absents des cellules qui sont incapables de synthétiser du protoplasme c'est le cas pour les hématies (74) et nous a-t-il semble pour les spermatozoïdes (90). C'est ici que revient à l'esprit la nécessité d'employer des cellules vivantes pour entraîner le phénomène de tolérance spécifique. Cet ensemble de faits suggère fortement que les antigènes d'homogreffes à l'opposé des auto-antigènes sont intimement liés aux mécanismes cellulaires de synthèse protoplasmique.

est à dire, avant tout, protéique. Il suggère aussi que ce sont précisément les mêmes facteurs qui permettent à certaines substances protoplasmiques de jouer le rôle d'antigène de greffe et qui font que ces substances ne peuvent pas être auto-antigéniques. Cette spécificité d'individu dépendant du patrimoine génétique de chaque individu (ou de chaque souche animale très pure) dirige naturellement les recherches vers l'appareil chromosomique. De fait, des études portant principalement sur les tumeurs transplantables des souris ont montré que la possibilité de prise de ces greffes d'un individu à un autre était essentiellement sous la dépendance de gènes qui ont été nommés gènes d'histocompatibilité. Les mieux étudiés ont été localisés avec une grande précision au niveau du locus H_2 . Ces études (109 à 115) qui apportent certainement d'importants éléments dans la connaissance des phénomènes déterminant la spécificité d'individu ne donnent cependant pas la clef immunologique de la nature des antigènes d'homogreffes car il est devenu assez courant de parler d'antigènes du locus H_2 il s'agit là d'une formule elliptique car l'existence de tels antigènes dans la cellule peut très bien être déterminée par la présence de ces gènes sans que ces derniers soient le support matériel. C'est pourquoi si les belles recherches de Medawar lui font actuellement penser que les antigènes de greffe sont probablement de nature desoxyribonucleoprotéinique (74) il est peut-être plus prudent de s'en tenir actuellement à la notion d'antigènes liés au mécanisme de synthèse protéique. Une des autres raisons qui nous poussent à de telles conclusions est que nous avons été incapables de déceler la présence d'antigènes d'homogreffe dans les spermatozoïdes d'un animal alors que nous pouvions les déceler dans ses leucocytes (90) (en utilisant comme test le phénomène du « second set » d'accélération de la mort du greffon). Or les spermatozoïdes présentent divisé en deux dans chaque spermatozoïde mais complet dans un échantillon de sperme l'ensemble du matériel chromosomique présent dans les noyaux des cellules somatiques du sujet. Par contre ils ne possèdent pas la possibilité de synthétiser du protoplasme. Il ne nous semble pas invraisemblable que la spécificité d'individu prenne naissance avec l'individu lui-même c'est-à-dire au moment où le spermatozoïde a fécondé l'ovule le stock diploïdique normal du noyau se trouve reconstitué et où le mécanisme de synthèse protéique soudain s'éveille. Il n'est en effet pas impossible que les antigènes spécifiques d'individu ne soient pas directement supportés par des gènes chromosomiques mais qu'ils soient la conséquence (peut-être intracytoplasmique) de l'interaction de gènes complémentaires d'origine paternelle et maternelle. La possibilité que de nouveaux antigènes puissent naître de l'interaction de deux gènes a reçu récemment d'importants arguments expérimentaux (116). Cependant de telles considérations ne peuvent avoir actuellement que le sens d'une hypothèse de travail.

C Autres facteurs possibles

Si les faits précédents résument ce que l'on connaît actuellement sur les antigènes de greffe il n'est pourtant pas impossible que d'autres antigènes puissent éventuellement jouer un rôle. Nous en donnerons ici trois exemples.

1° Nous avons vu qu'un sérum de lapin anti-peau de cobaye pouvait

accélérer la mort d'une homogreffe de peau d'un cobaye quelconque à un autre cobaye (28). L'intervention d'un système antigène anticorps spécifique d'espèce peut donc jouer un rôle dans le rejet d'une homogreffe mais il s'agit ici d'une situation hautement artificielle.

2° Chez des animaux présentant une dermatose que l'on a pu attribuer à une auto-sensibilisation anti-peau, une autogreffe peut subir une mortification partielle (28) ce qui suggère la possibilité de l'intervention d'anticorps anti-organe (anti-peau dans le cas présent) dans le rejet d'une greffe. Ici encore, il s'agit d'une situation artificielle.

3° Il n'est pas impossible enfin que des antigènes spécifiques de sexe liés au chromosome Y puissent jouer un rôle dans le rejet de certaines homogreffes. Eichwald et coll. (23) en effet ont constaté chez des souris de lignée très pure (A/Jax \times C 57 BL) où l'isogreffe est couronnée de succès dans le sens mâle à mâle, femelle à femelle ou femelle à mâle, que l'isogreffe de peau d'un mâle à une femelle est en général vouée à l'échec et qu'une deuxième isogreffe de mâle à femelle est rejetée plus vite qu'une première (phénomène de second set). Nous même avec F. Toullet et P. Maurer (90) avons constaté que dans certains cas une injection intradermique de spermatozoïdes de lapin à une lapine entraînait chez cette dernière une accélération du rejet d'une homogreffe de peau mâle mais ce phénomène ne s'est pas révélé constant et demande une analyse plus poussée (rôle de facteurs endocriniens par exemple).

Mais en définitive les antigènes d'homogreffe qui jouent le rôle déterminant dans les conditions habituelles sont véritablement *spécifiques d'individu* — ou bien spécifiques de lignées pures tendant à l'homozygotie, ce qui revient à peu près au même — les différents individus de la lignée tendant à être « interchangeables » en dehors des caractères liés au chromosome sexuel. Cette spécificité d'individu des antigènes d'homogreffes rapprochée du caractère nécessairement vivant des cellules utilisées en vue de la désensibilisation spécifique suggère que les antigènes d'homogreffe sont intimement liés aux mécanismes de synthèse des protéines, ces deux points capitaux — spécificité d'individu et liaison aux mécanismes de synthèse des protéines — les opposent strictement aux auto-antigènes (90).

VI NATURE DES ANTICORPS ET TYPES D'HYPERSENSIBILITÉ RESPONSABLES

Peut-être conviendrait-il de dire plutôt d'une manière plus générale, nature de la réaction immunologique responsable du rejet du greffon. Nous envisagerons d'abord les rapports entre ces phénomènes immunologiques et les deux types classiques d'hypersensibilité pour essayer ensuite de nous livrer à une analyse objective de l'hypersensibilité « de type homogreffe ».

A Rapports avec les types immédiat et retardé d'hypersensibilité

La question a été très débattue ces dernières années de savoir si la réaction immunologique qui aboutit au rejet du greffon est due à l'établissement chez

le receveur d'un état d'hypersensibilité allergique de type immédiat ou de type retardé

Dans l'hypothèse d'une hypersensibilité de type immédiat ou anaphylactique ayant pour médiateurs des anticorps sériques en partie liés aux cellules sensibles et où les phénomènes allergiques débutent au niveau des parois vasculaires et des muscles lisses le rejet du greffon prendrait une signification semblable à celle du phénomène d'Arthus

Dans l'hypothèse d'une hypersensibilité de type retardé ou bactérien ayant pour médiateurs quelques mystérieux anticorps « sessiles » (propriétés ayant la même spécificité immunologique que les anticorps mais semblant liées aux cellules — lymphocytes et histiocytes macrophages) et où les phénomènes allergiques semblent débiter directement au niveau des cellules sensibilisées sans intermédiaire vasculaire le rejet du greffon se ferait suivant un mécanisme rappelant celui du phénomène de Koch

On a rapidement trop rapidement peut-être nié tout rapport avec l'hypersensibilité de type anaphylactique car elle est insuffisante à expliquer le rejet des homogreffes et d'autre part les éléments n'en sont habituellement pas retrouvés chez le receveur

Par contre beaucoup d'auteurs ont considéré que le phénomène du rejet de l'homogreffe était probablement une manifestation d'hypersensibilité allergique de type retardé. Les arguments en ont été excellemment réunis récemment par H. Sherwood Lawrence (117)

I ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'ASSIMILATION DU REJET DE L'HOMOGREFFON A UNE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE BACTÉRIEN

Ces arguments sont les suivants

— Nécessité dans les deux cas pour induire l'hypersensibilité d'employer un matériel vivant intact (greffe ou bacille) ou un matériel mort mais en grande quantité ou avec l'aide d'adjuvants (Saenz 70 Coulaud 71 Freund 121 Raëff 122 Freund 123 Gell et Hinde, 124 Tremaine et Jeter 125 Metaxas 126 pour les antigènes bacillaires ou protéiques et Billingham et Sparrow 328 Medawar 74 pour les antigènes de greffes) avec beaucoup plus de chances de succès en utilisant la voie intradermique plutôt que la voie intra-veineuse

— Délai d'apparition du phénomène et sa ressemblance avec le phénomène de Koch

— Absence d'anticorps sériques responsables mesurables (Mitchison 12, Medawar, Voisin et Maurer 27 28 Gaudino 129 et beaucoup d'autres)

— Echec habituel du transfert passif de l'hypersensibilité responsable par le serum (Medawar Mitchison et d'autres) à l'exception peut-être de la leucémie (Amos et Day 130)

— Succès du transfert passif ou plutôt du transfert « adoptif » pour utiliser

le terme de Mitchison au moyen des cellules ganglionnaires 131 Billingham Brent et Medawar

— Corrélativement le rôle primordial des cellules est confirmé par les expériences du type chambre porcuse (Algire et coll 10 132 133 134)

Woodruff) ou par des expériences montrant que des cellules provenant d'animaux transplantés sont capables de modifier ou d'absorber des antigènes de greffe en provenance du donneur du transplant (Berrian 136)

Tous ces éléments communs à l'hypersensibilité de type bactérien et à l'hypersensibilité en cause dans l'échec des homogreffes ont conduit plusieurs auteurs à penser que cette dernière n'est qu'une manifestation particulière de la première. Il existe cependant des divergences qui n'autorisent pas cette assimilation.

2 ARGUMENTS CONTRE L'ASSIMILATION DU REJET DE L'HOMOGREFFE A UNE RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE BACTÉRIEN

L'essentiel des arguments précédents se ramène au rôle primordial des cellules (lymphocytes, plasmocytes ou macrophages) dans le rejet du greffon comparé avec l'absence apparente de rôle du sérum.

Or même si ces affirmations étaient strictement exactes, elles ne signifieraient pas nécessairement qu'il s'agit d'un phénomène d'hypersensibilité retardée.

Par ailleurs, elles se révèlent partiellement inexactes. L'absence d'anticorps sériques chez les sujets homogreffes, qui a longtemps été un dogme, se révèle sujette à des exceptions de plus en plus fréquentes. Certes les anticorps complets classiques tels que les anticorps précipitants sont absents, encore que certains résultats, encore non confirmés, aient pu sembler en montrer l'existence en faible quantité (Bollag 32). Par contre les anticorps incomplets, hématagglutinants, sont de plus en plus fréquemment retrouvés, en général dans les homogreffes tumorales (Hauschka 135, Gorer 29, 138, Mitchison et Dube 139 et d'autres) mais parfois aussi dans les homogreffes de tissus normaux (Simonsen 34, Gorer 30, Amos et coll. 140). Des anticorps agglutinant les leucocytes sont parfois retrouvés dans les homogreffes de tissus cancéreux et normaux (Amos 141, Gorer 30). Bien plus, des anticorps cytotoxiques ont été trouvés dans les homogreffes leucémiques chez la souris (Amos et Day 130) et des anticorps « cyostatiques » (absence de développement « in vivo » de cellules précédemment traitées « in vitro » après incubation avec de tels sérums) ont été mis en évidence dans des homogreffes de tissus tumoraux (Gorer 142, Mitchison et Dube 139) et normaux (Billingham 31, Woodruff 135). Nous envisagerons plus loin les implications des expériences conduites spécialement pour étudier le rôle des anticorps dans le rejet des homogreffes de tissus normaux (Vosin et Maurer 27, 28, Stetson et Demopoulos 119) ainsi que les rapports possibles entre l'existence d'anticorps sériques et le rejet d'une homogreffe.

De plus, le rôle primordial joué par les cellules dans le rejet des homogreffes n'est peut-être pas exactement de même nature que le rôle également primordial qu'elles jouent dans l'hypersensibilité de type retardé. Un important argument en faveur de cette opinion est le suivant : il est généralement admis que des cellules sensibilisées prélevées chez des animaux ayant une hypersensibilité de type bactérien sont endommagées lorsqu'on les met en présence « in vitro » de l'antigène correspondant (capable de donner lieu à une intradermo réaction retardée) comme l'a montré Rich (143) confirmé par d'autres auteurs (144 à 147) malgré quelques expériences contradictoires (148, 149). Or un tel phénomène n'a pas été retrouvé dans l'hypersensibilité

en cause dans l'échec des homogreffes (117) (Medawar 148 Voisin Toullet et Maurer 150)

Une dernière et très importante objection est apportée par les cas d'agammaglobulinémie de signification quasi expérimentale. L'agammaglobulinémie extensivement étudiée par R. Good ces dernières années est une maladie qui dans sa forme essentielle est congénitale et semble transmise par un gène récessif uniquement chez les sujets mâles. Elle est caractérisée par l'absence de synthèse globulinique et l'incapacité de répondre à une sollicitation antigénique par une prolifération plasmocytaire avec formation de globulines anticorps. Par contre, ces sujets sont capables d'acquiescer une hypersensibilité de type bactérien ou retardé comme cela a été démontré vis à vis de la tuberculine (Zinneman et coll 151 Seltzer et coll 152 Porter 153 154) du 2,4 dinitrofluorobenzène (Porter 154 Good et coll 155) et une réponse accélérée typique suivant une seconde vaccination (Porter 154).

Or fait capital ces sujets agammaglobulinémiques incapables d'acquiescer une hypersensibilité de type immédiat et capables d'acquiescer une hypersensibilité de type retardé sont incapables de rejeter un homogrefon si bien que les homogreffes prennent chez eux, à peu près comme des autogreffes (Good et coll, 26).

Si ces faits ne peuvent pas faire considérer que le rejet d'une homogrefe est due à une hypersensibilité de type immédiat pas plus d'ailleurs qu'à une simple action cytotoxique directe d'anticorps érythriques par contre ils montrent à l'évidence que ce rejet ne peut pas être ramené à une manifestation d'hypersensibilité de type bactérien ou bien il s'agit de deux phénomènes différents ou bien le rejet d'une homogrefe nécessite l'intervention d'un ou de plusieurs facteurs supplémentaires qui ne sont pas nécessaires à l'établissement de l'hypersensibilité de type bactérien. Un fait est encore à retenir de cette maladie (agammaglobulinémie) réalisant une véritable expérience naturelle l'atteinte élective de la formation des plasmocytes cellulaires qui ne semblent pas intervenir dans l'hypersensibilité de type bactérien mais qui ont peut-être quelque chose à faire avec le rejet des homogreffes.

Si bien que l'on n'est pas en droit de considérer à l'heure actuelle que la réaction immunologique qui aboutit au rejet d'un homogrefon peut être assimilée à une réaction d'hypersensibilité de type retardé bactérien (Voisin 156).

Il nous semble même qu'il s'agit là en fait d'un faux problème. Il est bien naturel, lorsqu'un nouveau phénomène est découvert, de chercher à le rapporter à d'autres phénomènes déjà connus. Il arrive cependant qu'un tel rapprochement soit trop hâtif et que d'autre part ces phénomènes déjà connus soient incomplètement expliqués. Un tel rapprochement est trop rigide, risque alors de nous faire perdre de vue le phénomène nouveau. Il faut alors analyser.

Il n'est pas possible d'obtenir des lumières sur le retardé bactérien sans mesurer l'immunité et le phénomène

logiques. Il semble que ce soit déjà le cas de la tolérance spécifique acquise.

Dans ces conditions il convient de regrouper les faits observés sous le titre d'hyper-sensibilité « de type homogrefe » (156) et d'essayer d'analyser le rôle respectif que jouent les facteurs d'origine cellulaire et les facteurs d'origine sérique dans son établissement et dans ses conséquences.

II Analyse de l'hyper-sensibilité « de type homogrefe »

Toute analyse objective de la nature de l'hyper-sensibilité « de type homogrefe » doit tenir compte des deux considérations suivantes. *Le greffon est un tissu ou un organe très complexe qui n'est en rien comparable à un simple antigène ou même à un organisme bactérien* par ailleurs l'expérience montre que *cellules et sérums semblent bien jouer tous deux un rôle dans le rejet des homogreffes*.

1° Du fait de la complexité du greffon on est obligé d'admettre que les antigènes libérés sont multiples et que d'autre part le greffon lui-même est capable de réactions biologiques propres.

Multiplicité des antigènes libérés par le greffon — Ces multiples antigènes doivent entraîner des réponses complexes de la part du receveur telles que réactions cellulaires, formation d'anticorps sériques et éventuellement formation d'hypothétiques anticorps dits sessiles. Ces différentes réactions jouent certainement un rôle très inégal dans le rejet du greffon. Il est possible qu'il existe plusieurs systèmes antigène-anticorps susceptibles de jouer un rôle actif dans ce rejet. C'est d'ailleurs une des manières d'expliquer la nécessité d'injection de cellules totales vivantes pour entraîner la tolérance spécifique acquise, alors que l'on peut induire l'état inverse d'immunité à moindres frais. Il est vraisemblable que certains des systèmes antigène-anticorps que l'on peut ou que l'on pourra détecter ne jouent qu'un rôle mineur dans le rejet du greffon. Enfin certains jouent même un rôle protecteur, comme cela est établi au moins dans le cas des homogreffes de tissus tumoraux (51 à 59). Et en effet un exemple très extraordinaire de la variété et de l'antagonisme possible des systèmes antigène-anticorps rencontrés dans l'étude des réactions à l'homogrefe est précisément fourni par le cas des homogreffes de tissus tumoraux. Une telle greffe est en effet capable d'entraîner l'immunisation vis-à-vis d'une deuxième greffe même du donneur. L'immunité ainsi obtenue est transférable par les cellules et elle est de durée assez courte (quelques semaines au plus). La même greffe entraîne également la « facilitation » (phénomène XYZ de Casey ou enhancement phenomenon de Snell et Kaliss) vis-à-vis d'une deuxième greffe du même donneur. Cette facilitation immunologique est transférable par le sérum et elle est de durée prolongée (plusieurs mois). Ceci est un argument de plus montrant que la multiplicité des réactions qui prennent place empêche toute assimilation de ces phénomènes à une réaction d'hyper-sensibilité d'un type simple. Un nouvel argument est fourni par les réactions possibles du greffon lui-même (18, 34, 76 à 78, 157).

Réactions propres du greffon — Le greffon est en effet capable de réactions dont les bactéries sont bien incapables. Ces réactions concernent comme nous l'avons vu (3, 4, 14, 35) l'activité mitotique des cellules épithéliales (158), les phénomènes vasculaires (2, 3, 9) et le tissu mésoenchymateux lui-même. C'est peut-être cette dernière réaction qui est la plus curieuse. Le

greffon surtout lorsqu'il s'agit d'un organe complexe comme le rein semble capable de réagir en donnant naissance à des plasmocytes. C'est en constatant la présence de cellules pyroninophiles que Simonsen (34) et Dempster (33 157) eurent l'idée d'une réaction possible du greffon contre le receveur symétrique de la réaction inverse et contribuant peut-être pour sa part à entraîner l'incompatibilité du receveur et du greffon qui aboutit au rejet du greffon. Cette possibilité qui s'est confirmée avec éclat dans le cas particulier de la tolérance acquise au greffon (Simonsen, 76 77 et Billingham 18 78) est un nouveau facteur de complexité qui appartient en propre à l'immunologie des homogreffes.

2° La deuxième considération concerne le fait que cellules et serum semblent bien jouer tous deux un rôle actif dans le rejet des homogreffes.

Rôle primordial des cellules et cellules en cause — Sans revenir sur tout ce qui a été dit concernant le rôle des cellules du receveur (cellules ganglionnaires 27 28 40 41 ou spléniques 27 28 40 41 ou même d'exsudat péritonéal 27 28) bornons-nous à rappeler le caractère habituellement indispensable de leur intervention : survie du greffon placé à l'abri des cellules (chambre antérieure de l'œil ou chambre à millipore) et transfert « adoptif » de l'immunité (ou hypersensibilité) au greffon par le moyen des cellules. Certaines expériences sont en outre de nature à fournir quelque renseignement sur la nature des cellules en cause : nous avons vu que les sujets « gammaglobulinémiques » qui acceptent les homogreffes sont incapables de développer des cellules à caractère plasmocytaire (155). De leur côté Scothorne et Mac Gregor (159) ont constaté que le ganglion drainant la région du greffon (ce ganglion est précisément celui qui contient le plus de cellules capables de transférer « adoptivement » l'hypersensibilité au greffon comme l'a montré Mitchison) (131) subissant des modifications caractéristiques non observées en cas d'autogreffes. Ces modifications consistent en l'apparition de « grandes cellules lymphoïdes » à nucléole très basophile et à cytoplasme également basophile et pyroninophile. La morphologie de ces cellules est très comparable à celle des cellules généralement considérées comme productrices d'anticorps et comme précurseurs des plasmocytes mûrs (160 à 164). De plus Scothorne (165 166) confirmant la prolongation de survie de l'homogrefe suivant un traitement local ou général à la cortisone (déjà observée par Billingham Krohn et Medawar 167 168) a vu que cette prolongation de survie allait de pair avec une suppression presque complète d'apparition des cellules de ce type dans le ganglion correspondant. Il y a là un ensemble de faits qui ont certainement une signification importante.

Rôle éventuel du serum — Par ailleurs le sérum du receveur joue un rôle certain mais la question est de savoir si les facteurs actifs qu'il contient ont la signification de cofacteurs non spécifiques aidant à l'action des cellules immunes ou bien s'ils représentent des facteurs spécifiques ayant la signification d'anticorps.

En faveur d'un rôle non spécifique du serum (cofacteur) sont les expériences de Weaver Algire et Prehn (134) qui ont constaté que des cellules immunes (provenant de la rate d'animaux sensibilisés par une greffe) sont capables de lyser des cellules du receveur si ces deux types de cellules sont

placés dans une chambre à diffusion (permeable seulement au serum). Cette lyse est observée lorsque les chambres sont placées dans un animal (il s'agit ici de souris) de même lignée pure que celui dont proviennent les cellules immunes et ce même si cet hôte n'est pas lui-même immunisé contre le receveur. Il semble bien que cet hôte fournisse quelque facteur sérique non spécifique nécessaire à la lyse car celle-ci ne s'observe pas « in vitro » (128-134).

Mais il existe d'autre part un faisceau de données expérimentales dont le nombre va croissant montrant le caractère souvent spécifique du rôle du sérum. Dans certains cas exceptionnels le sérum peut même suffire à entraîner la mort du greffon (27-28-119). Nous avons vu que le sérum du receveur peut contenir des « anticorps » toxiques pour les cellules du greffon soit dans la combinaison utilisant successivement les deux étapes « in vitro in vivo » [greffe de tissus cancéreux (139-142) ou même normaux (31)] soit même directement par injection « in vivo » (greffe de leucémie chez la souris) (130).

Par ailleurs avec P. Maurer nous avons montré (27-28) que des anti-sérums étaient capables à eux seuls d'entraîner le rejet d'un greffon : rejet d'un autogreffon par action d'un sérum hétérologue (non spécifique de l'individu donneur mais anti-espèce ou anti-organe) ; rejet accéléré d'un iso greffon par action d'un sérum hétérologue (spécifique de l'individu donneur ou simplement anti-espèce ou anti-organe) ; rejet accéléré d'un iso greffon par action d'un sérum homologue spécifique de l'individu donneur ; rejet d'un auto greffon chez des animaux présentant une atteinte cutanée attribuée à des anticorps anti-peau (169) (il s'agirait alors de l'action d'anticorps anti-organe). Quelle qu'ait été dans ces expériences la spécificité des anticorps (anti-individu, anti-organe ou anti-espèce) elles apportent la preuve que des anticorps sériques peuvent suffire à entraîner le rejet rapide d'un greffon.

Stetson et Demopoulos (119) enfin ont récemment confirmé et étendu certaines de ces dernières expériences : ils immunisent un animal futur receveur d'une greffe de peau en lui injectant des cellules spléniques du futur donneur de peau incorporées dans des substances adjuvantes. Le degré d'immunité au greffon est assez intense pour entraîner le phénomène de la « greffe blanche ». Ce phénomène peut être transféré passivement chez un receveur neuf par le moyen du sérum de l'animal immunisé. Ce même sérum injecté localement autour d'une greffe du même donneur chez un autre receveur neuf entraîne un rejet rapide et spécifique de l'homogreffe.

Ainsi le rôle du sérum et des anticorps circulants semble s'avérer de moins en moins négligeable et même important.

3° Si l'on fait à tout prix tirer des faits et considérations précédents une conclusion provisoire concernant la nature des phénomènes immunologiques responsables de l'hypersensibilité de type homogreffe nous proposerions l'interprétation que nous avons déjà suggérée (28) à savoir que les anticorps en cause sont d'une manière ou d'une autre liés aux cellules lymphoïdes et que dans certaines conditions non précisées ils peuvent être libérés et passer dans le sérum. Cette interprétation pouvant être complétée de la manière suivante : 1° Une concentration cellulaire locale au niveau du lit du greffon et dans le greffon lui-même permettrait une concen-

tration en anticorps bien supérieure à celle existant dans le serum surtout si l'on invoque une formation locale d'anticorps (lit du greffon) (119)
 2° Les cellules contenant et libérant des anticorps pourraient bien être des plasmocytes (ou des cellules pyroninophiles précurseurs de plasmocytes)
 3° Il n'est pas impossible que plusieurs systèmes antigène anticorps aient un rôle actif à jouer dans le rejet ou le retard apporté au rejet de l'homogreffe alors que d'autres ne jouent peut-être qu'un rôle minime
 4° La réaction inverse du greffon contre le receveur, n'est peut-être pas à négliger dans le déroulement des phénomènes locaux qui aboutissent au rejet et à la mort de l'homogreffe (34 157)

Cependant de telles conclusions ne sauraient être que provisoires car les données expérimentales ne sont pas encore assez nombreuses pour permettre de proposer des interprétations qui soient plus que des hypothèses de travail

VII MÉCANISME INTIME DU REJET ET DE LA MORT DU GREFFON

Le caractère encore incomplet de nos connaissances empêche également de donner une interprétation cohérente et précise des faits histologiques observés au cours de l'évolution et de la mort d'une homogreffe. C'est ce qui rend compte de la brièveté de ce dernier chapitre

Parmi les faits histologiques on est autorisé à considérer comme significatifs ceux qui sont observés au cours de l'évolution des homogreffes de premier ou de second set ou même de sets multiples (première ou deuxième greffe ou greffes suivantes d'un même donneur à un même receveur) et qui sont abents au cours de l'évolution des autogreffes

Au cours de l'évolution d'une première homogreffe (3 14) de peau on est frappé par trois faits : l'abondance des infiltrats périvasculaires à noyaux ronds l'arrêt des mitoses de la couche malpighienne après une prolifération assez intense vers le 7^e jour et enfin la thrombose des vaisseaux avec suffusions hémorragiques qui débute vers le 8^e jour. L'examen de la greffe *in situ* au microcapillaroscope (2) précise le comportement dynamique et l'évolution des vaisseaux : après une revascularisation avec rétablissement d'un courant sanguin précoce (commençant le 2^e jour et achevée le 4^e jour) le début de la « réaction de rejet » est très précoce : dès le 3^e jour la vasodilatation généralisée du greffon annonce une stase vasculaire qui survient le lendemain bientôt suivie (environ vingt quatre heures après) par des thromboses et suffusions hémorragiques

Au cours de l'évolution d'une deuxième homogreffe (3 14) de peau du même donneur au même receveur on observe par rapport à la précédente évolution les modifications suivantes : infiltrats périvasculaires plus importants absence de mitoses dans la couche malpighienne (158) survenue plus rapide des altérations vasculaires

Enfin au cours de l'évolution de greffes successives du même donneur (15) (comme au cours de l'hyperimmunisation « artificielle » 37 119) un fait nouveau peut apparaître : l'absence complète de vascularisation

Ainsi les phénomènes et altérations vasculaires semblent dominer la scène, mais constituent-ils une cause ou une conséquence du rejet de

l'homogreffe ? En d'autres termes la réaction immunologique du receveur fait-elle sentir ses effets primitivement sur les vaisseaux du greffon avec mort consécutive de ce dernier ou bien les vaisseaux sont-ils touchés secondairement à l'atteinte des tissus extravasculaires du greffon ? Il semble bien que l'ischémie entraînée par l'arrêt de la circulation n'ait pas un rôle très important dans la mort du greffon car on sait que la phase de vascularisation du greffon est précédée d'une phase avasculaire pendant laquelle le greffon survit très bien qu'il s'agisse d'une autogreffe ou d'une homogreffe. Cette phase avasculaire peut être prolongée parfois plus d'une dizaine de jours

Leur Les thromboses et suffusions hémorragiques ont pour conséquence de hâter la mort des autres éléments du greffon car elles offrent un accès plus rapide des éléments antagonistes aux tissus extravasculaires du greffon. L'évolution des modifications concernant l'épithélium malpighien de revêtement ou l'épithélium glandulaire et des follicules pileux est suivie avec plus de précision que celle des tissus mésenchymateux extravasculaires car au niveau de ces derniers se pose très souvent la question de l'origine (greffon ou receveur) des cellules observées.

En définitive il est bien évident qu'une compréhension précise des mécanismes intimes du rejet et de la mort du greffon nécessite la solution des problèmes concernant la nature des antigènes et des anticorps qui sont à l'origine de ce rejet et de cette mortification.

RÉSUMÉ

Le présent rapport traitant du problème immunologique des homogreffes comporte sept chapitres.

Au cours du premier chapitre est exposé le déroulement des faits qui aboutissent au rejet des homogreffes et sont résumées les théories qui ont tenté de donner une interprétation biologique à ce rejet inéluctable.

Le deuxième chapitre apporte de nombreux arguments en faveur de la théorie d'une réaction immunitaire d'après laquelle le receveur agit vis à vis du greffon comme vis à vis d'un antigène étranger par une réaction immunologique spécifique.

Le troisième chapitre résume les objections qui peuvent être faites à cette théorie et qui relèvent pour la plupart d'interprétations incomplètes de faits particuliers.

Le quatrième chapitre apporte des arguments définitifs levant ces objections et résidant en la possibilité d'entraîner à volonté chez le receveur une sensibilisation ou une désensibilisation (partielle ou totale) spécifique du greffon — ce qui aboutit à une diminution ou à une augmentation (temporaire ou définitive) du temps de survie de l'homogreffe — et ce par des moyens d'ordre immunologique.

Le cinquième chapitre est consacré à étudier la nature des antigènes en

cause Les principaux renseignements sont obtenus par l'analyse des deux phénomènes suivants : ces antigènes ne semblent présents que dans des cellules vivantes (au moins pour entraîner la désensibilisation spécifique) et ils sont spécifiques d'individu. Tous deux tendent à localiser les antigènes en cause au niveau des mécanismes de synthèse protéique.

Au cours du sixième chapitre sont passés en revue les arguments tendant

l'hypersensibilité « de type homogreffe ». Une telle analyse conduit à la notion que les anticorps sériques et les plasmocytes jouent peut être dans le rejet du greffon un rôle plus important qu'on ne le croit généralement.

Le septième chapitre enfin montre que la connaissance du mécanisme ultime du rejet et de la mort du greffon dépend des progrès qui seront faits dans la connaissance des antigènes en cause et des « anticorps » responsables, progrès qui permettront d'établir avec précision les rapports liant les réactions immunologiques et les constatations histologiques.

C'est à l'immunologie que nous devons nos connaissances, nos possibilités d'action et nos espoirs dans le domaine des homogreffes. Nous savons en effet aujourd'hui que la signification du rejet des homogreffes est celle d'une réaction de nature immunologique : nous pouvons au laboratoire abrégier ou prolonger à volonté la survie d'une homogreffe et nous espérons qu'un jour il sera possible de donner à ces recherches une application pratique. C'est dans le domaine immunologique que se jouera, que se joue déjà la partie passionnante dont l'enjeu est la possibilité de pratiquer des homo-transplantations d'organes vitaux assurés d'une survie définitive.

SUMMARY

This report deals with the immunological problem of homografts and is divided into seven parts.

I — The sequence of events leading to the rejection of homografts is reviewed as well as the theories trying to explain biologically this unavoidable rejection.

II — Numerous facts are presented in favour of the theory according to which the recipient should act with respect to the graft as towards a foreign antigen : thus an immunological response is setting in.

III — The objections that may be raised against this theory are summed up. Most of them can be ascribed to incomplete interpretation or to the recording of isolated facts.

IV — Final arguments are brought forward to dispose of these objections. They consist of the ability to bring about willingly by immunological means the graft's specific sensitization or desensitization (either partial or total) and thus to obtain either a shortening or a prolongation (permanent or transitory) of the homograft's time of survival.

V — The nature of the antigens involved is studied. The main evidence is drawn from the following facts:

These antigens only appear in living cells at least to bring about specific desensitization and seem to be individual specific.

Those two facts tend towards a localization of the involved antigens on the level of the mechanisms of protein synthesis.

VI — Arguments tending to integrate the homograft's hypersensitivity with already known types of hypersensitivity such as the immediate (anaphylactic or the delayed (bacterial) type are reviewed.

It is suggested that the real problem lies in the objective analysis of the phenomena responsible for the hypersensitization of the homograft type. Such an analysis is leading to the suggestion that antibodies may play a larger part than commonly believed in the process of the graft rejection.

VII — To conclude the author points out that the understanding of the final mechanism of the graft's rejection and death are in close connection with the progress that will be made in this field towards a more complete knowledge of the antigens and antibodies involved. This progress will enable us to ascertain the relation which links immunological reactions to histological observations.

In the field of homografts we owe to immunology our attainments, our possibilities and our hopes.

In fact we know to day that the rejection of the homograft means an existing immunological response.

In the course of laboratory experiments we are able at will to shorten or to extend the survival of an homograft and hope to give some day a practical application to our researches.

This thrilling game will be played out in the fields of immunology its stakes are the possibilities of performing homotransplantations of vital organs and of ensuring their indefinite survival.

ZUSAMMENFASSUNG

Der vorliegende Bericht über das Problem der Immunitätsforschung behandelt sieben Kapitel.

— Im Laufe des ersten Kapitels wird die Abwicklung der Tatsachen dargestellt, die auf eine Nichtannahme der Homoplastik hinauslaufen. Es werden die Theorien zusammengefaßt, die eine biologische Interpretation dieser unvermeidlichen Abweisung nahe legen.

— Das zweite Kapitel sammelt zahlreiche Argumente zu Gunsten einer immunitären Reaktion, nach welcher der Empfänger dem Transplantat gegenüber so reagiert wie gegenüber einem fremden Antigen durch eine spezifische immunitäre Reaktion.

— Das dritte Kapitel faßt die Einwände zusammen, die gegen diese Theorie eingewendet werden können und die zum großen Teil unvollständige Interpretationen von besonderen Erscheinungen angeben.

— Das vierte Kapitel gibt definitive Beweise, die diese Einwände hinfällig machen und die in der Menschheit bestehen.

nach Belieben eine dem Transplantaten eigene Sensibilität oder Desensibilität zu bewirken — was auf eine Verringerung oder Steigerung (zeitweise oder definitiv) der Dauer des Weiterlebens des Transplantaten hinausläuft und dieses durch Mittel die der Immunitätsforschung angehören

— *Das fünfte Kapitel* ist dem Studium der Natur der in Frage kommenden Antigene gewidmet. Die hauptsächlichsten Nachweise werden durch Analysen der beiden folgernden Erscheinungen erbracht. Diese Antigene scheinen nur in lebenden Zellen vorhanden zu sein (zumindest um die spezifische Desensibilität hervorzurufen) sie sind Spezifika des Einzelwesens. Alle beide zielen auf eine Lokalisierung der in Frage kommenden Antigene hin auf der Basis der Mechanismen von Proteinsynthesen.

— *Im Laufe des sechsten Kapitels* werden die Argumente geprüft die darauf zielen die Hypersensibilität dem Homotransplantaten gegenüber an einen Typus der Hypersensibilität den wir schon kennen anzugleichen (Hypersensibilität mit sofortiger anaphylaktischer Wirkung und Hypersensibilität mit verspäteter oder bakterieller Wirkung). Es wird nahe gelegt daß das wahre Problem darin besteht die Erscheinungen die für die Hypersensibilität des homoplastischen Typus verantwortlich sind, objektiv zu analysieren. Eine solche Analyse führt zu der Beobachtung daß die Abwehrstoffe des Serums und die Plasmatischen vielleicht bei der Übertragung der Transplantaten eine größere Rolle spielen als man es bisher laufend angenommen hat.

— *Das siebente Kapitel* zeigt schließlich daß die Kenntnis über den letzten Mechanismus der Nichtannahme und des Todes des Transplantaten von den Fortschritten abhängig ist die in Hinblick auf die Kenntnis der in Frage kommenden Antigene und der verantwortlichen Antikörper gemacht werden. Es werden Fortschritte sein die erlauben die Beziehungen welche die immunologischen Reaktionen und die histologischen Feststellungen verbinden mit Sicherheit und Genauigkeit festzulegen.

Der Immunitätslehre verdanken wir unsere Kenntnisse Handlungsmöglichkeiten und unsere Hoffnungen auf dem Gebiet der Transplantation. Tatsächlich wissen wir heute daß die Abweisung des Transplantaten die Bedeutung einer Reaktion von Immunologischer Natur ist. Wir können im Laboratorium das Weiterleben einer Homoplastik nach Belieben verlängern oder verkürzen und wir hoffen daß es uns eines Tages möglich sein wird diesen Forschungen eine praktische Anwendung zu geben. Auf dem Gebiete der Immunologie zeichnet sich schon das leidenschaftliche Spiel ab dessen Einsatz die Möglichkeit bedeutet die Homotransplantation von lebenden Organen mit definitiv gesichertem Weiterleben praktisch anzuwenden.

RESUMEN

La presente comunicación que se refiere al aspecto inmunológico de los homoinjertos consta de siete capítulos.

En el primer capítulo se expone la sucesión de hechos que conducen a la expulsión de los homoinjertos y se resumen las teorías que han ensayado de dar una interpretación biológica a esta expulsión.

En el segundo capítulo se exponen los argumentos en favor de la teoría que supone que se trata de una reacción inmunitaria según la cual el sujeto

receptor actuaría frente a los injertos de la misma manera que frente a un antígeno extraño es decir por una reacción inmunológica específica.

El tercer capítulo está consagrado a enumerar las objeciones que se han presentado a esta teoría y que traducen en su mayor parte interpretaciones incompletas de hechos aislados.

En el cuarto capítulo se aportan argumentos definitivos que levantan esas objeciones basados en la posibilidad de producir a voluntad una sensibilización o desensibilización parcial o total del receptor específica al injerto. De esta manera y por medios de naturaleza inmunológica se consigue un aumento o una disminución temporal o definitiva del tiempo de vida del injerto.

El quinto capítulo está dedicado a estudiar la naturaleza de los antígenos responsables. Las principales indicaciones resultan del análisis de los dos fenómenos siguientes: estos antígenos parecen existir solamente en las células vivas (al menos para provocar la desensibilización específica) y son específicos del individuo. Estas comprobaciones hacen presumir que los antígenos deben estar vinculados con los mecanismos de síntesis proteica.

En el capítulo sexto se señalan los argumentos que tratan de asimilar la hipersensibilidad al homoinjerto con los tipos ya conocidos (inmediato o tardivo) y se sugiere que el verdadero problema consiste en analizar objetivamente los fenómenos responsables de la hipersensibilidad de tipo injerto. Tal análisis indica que los anticuerpos séricos y los plasmocitos desempeñan un papel más importante del que generalmente se les asigna.

Finalmente en el séptimo capítulo se hace notar que el conocimiento del mecanismo que determina la expulsión y muerte del injerto depende de los progresos que se realicen en el estudio de los antígenos y anticuerpos responsables: progresos que permitirán establecer con precisión las relaciones entre las reacciones inmunológicas y los hallazgos histológicos.

Nuestros conocimientos, nuestras posibilidades de acción y nuestras esperanzas en el dominio de los homoinjertos les debemos a la Inmunología. Sabemos en efecto que el fenómeno de expulsión es de naturaleza inmunológica; podemos en el laboratorio acortar o alargar a voluntad la vida de un injerto y esperamos que un día será posible dar a estas investigaciones una aplicación práctica. Es en el terreno inmunológico donde se jugará que se está jugando ya la partida pasionante cuyo premio es la posibilidad de practicar homotransplantes de órganos vitales con supervivencia definitiva asegurada.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAY (R. M.) *La greffe hétéoplastique sous-cutanée de la thyroïde chez le rat*. Compt. rend. Soc. Biol. 1934 199 807 809.
2. TAYLOR (A. C.) et LEHMFELD (J. W.) *Duration of survival time of homografts*. Am. Nat. Acad. Sci. 1955 59 (3) 351 360.
3. MEARWARD (P. B.) *Behaviour and fate of skin autografts and homografts in Rabbits*. J. Anat. 1944 78 276 299.
4. MAURER (P.) *Contributions à l'étude des homogreffes cutanées*. Thèse Méd. Paris 1954.
5. MAURER (P.) et VOISIN (G. A.) *Les problèmes posés par l'étude biologique des effets*. Rev. pratique 1954 4 309 3108.

nach Belieben eine dem Transplantaten eigene Sensibilität oder Desensibilität zu bewirken — was auf eine Verringerung oder Steigerung (zeitweise oder definitiv) der Dauer des Weiterlebens des Transplantaten hinausläuft und dieses durch Mittel die der Immunitätsforschung angehören

— *Das fünfte Kapitel* ist dem Studium der Natur der in Frage kommenden Antigene gewidmet. Die hauptsächlichsten Nachweise werden durch Analysen der beiden folgenden Erscheinungen erbracht. Diese Antigene scheinen nur in lebenden Zellen vorhanden zu sein (zumindest um die spezifische Desensibilität hervorzurufen) sie sind Spezifika des Einzelwesens. Alle beide zielen auf eine Lokalisierung der in Frage kommenden Antigene hin auf der Basis der Mechanismen von Proteinsynthesen.

— *Im Laufe des sechsten Kapitels* werden die Argumente geprüft die darauf zielen die Hypersensibilität dem Homotransplantaten gegenüber an einen Typus der Hypersensibilität den wir schon kennen anzugleichen (Hypersensibilität mit sofortiger anaphylaktischer Wirkung und Hypersensibilität mit verspäteter oder bakterieller Wirkung). Es wird nahe gelegt, daß das wahre Problem darin besteht die Erscheinungen die für die Hypersensibilität des homoplastischen Typus verantwortlich sind objektiv zu analysieren. Eine solche Analyse führt zu der Beobachtung daß die Abwehrstoffe des Serums und die Plasmatiken vielleicht bei der Übertragung der Transplantaten eine größere Rolle spielen als man bisher laufend angenommen hat.

— *Das siebente Kapitel* zeigt schließlich daß die Kenntnis über den letzten Mechanismus der Nichtannahme und des Todes des Transplantaten von den Fortschritten abhängig ist die in Hinblick auf die Kenntnis der in Frage kommenden Antigene und der verantwortlichen Antikörper gemacht werden. Es werden Fortschritte sein die erlauben die Beziehungen welche die immunologischen Reaktionen und die histologischen Feststellungen verbinden mit Sicherheit und Genauigkeit festzulegen.

Der Immunitätslehre verdanken wir unsere Kenntnisse Handlungsmöglichkeiten und unsere Hoffnungen auf dem Gebiet der Transplantation. Tatsächlich wissen wir heute daß die Abweisung des Transplantaten die Bedeutung einer Reaktion von Immunologischer Natur ist. Wir können im Laboratorium das Weiterleben einer Homoplastik nach Belieben verlängern oder verkürzen und wir hoffen daß es uns eines Tages möglich sein wird diesen Forschungen eine praktische Anwendung zu geben. Auf dem Gebiete der Immunologie zeichnet sich schon das leidenschaftliche Spiel ab dessen Einsatz die Möglichkeit bedeutet die Homotransplantation von lebenden Organen mit definitiv gesichertem Weiterleben praktisch anzuwenden.

RESUMEN

La presente comunicación que se refiere al aspecto inmunológico de los homoinjertos consta de siete capítulos.

En el primer capítulo se expone la sucesión de hechos que conducen a la expulsión de los homoinjertos y se resumen las teorías que han ensayado de dar una interpretación biológica a esta expulsión.

En el segundo capítulo se exponen los argumentos en favor de la teoría que supone que se trata de una reacción inmunitaria según la cual el sujeto

- 29 GORER (P. A.) *Study in antibody response of mice to tumour inoculation* Brit J Cancer 1950 4 372-379
- 30 GORER (P. A.) *The antibody response to skin homografts in mice* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (3) 365-370
- 31 BILLINGHAM (R. E.) *Studies on epidermal cell suspensions with particular reference to problems of transplantation immunity* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (3) 797-810
- 32 BOLLAG (W.) *Stölogischer Nachweis von individualpezifischen Glanzantikörpern Beziehungen zum Problem der Organtransplantation* Schweiz Med Wochr 1956 86 687-688
- 33 DEMPSTER (W. J.) *Relationship between antigens of skin and kidney of dog* Brit J Plastic Surg 1953 5 228-237
- 34 SIMONSEN (M.) et COLL. *Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs I. Experimental and morphological investigation II. Serological investigations. Acta Pathol. et Microbiol. Scandinav. 1953 32 1-35 et 36-84*
- 35 VOISIN (G. A.) *Recherches sur le rôle des anticorps dans le rejet de homogreffes* Thèse de Sciences Paris 1958
- 36 RAPAPORT (F. T.) et CONVERSE (J. M.) *Observations on immunological manifestation in the homograft rejection phenomenon in man the recall flare* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (3) 836-841
- 37 VOISIN (G. A.) et MAUREL (P.) *Données non publiées*
- 38 BILLINGHAM (R. E.) et SPARROW (E. M.) *The effect of peritoneal antigen injections of dissociated epidermal cells and blood on the survival of skin homografts in rabbits* J. Embryol. exper. Morphol. 1955 3 265
- 39 ANDERSON (D.) BILLINGHAM (R. E.) LAMPKIN (G. H.) et MEDAWAR (P. B.) *The use of skin grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic twins in cattle* Heredity 1951 5 379-397
- 39 bis BILLINGHAM (R. E.) LAMPKIN (G. H.) MEDAWAR (P. B.) et WILLIAMS (H. L.) *Tolerance to homografts: its diagnosis and the frequency condition in cattle* Heredity 1952 6 201-212
- 40 BILLINGHAM (R. E.) BRENT (L.) et MEDAWAR (P. B.) *Acquired tolerance of foreign cell nature* 1953 172 603-606
- 41 BILLINGHAM (R. E.) BRENT (L.) et MEDAWAR (P. B.) *Acquired tolerance of skin homografts* Ann N Y Acad Sci 1955 59 (3) 409-415
- 42 WOODRUFF (M. F.) et SIMMONS (L. O.) *Induction of tolerance to skin homografts in rats by injection of cells from the prospective donor shortly after birth* Brit J exper. Pathol. 1954 36 494-499
- 43 HASEK (M.) *La parabiose embryonnaire et les phénomènes de tolérance immunologique* Colloque International sur la Biologie des Homogreffes Paris juillet 1957 Monographie C.N.R.S. 1958
- 44 HASEK (M.) *Embryonic parabiosis and clonal problems* Ann N Y Acad Sci 1958 (sous presse)
- 45 ECDARL (R. M.) et VARCO (R. I.) *Acquired tolerance to homografts and heterografts in the rat* Ann N Y Acad Sci 1958 (sous presse)
- 46 BERTON (A.) *Antibody production in adult mice and young chicks* J. Gen. Microbiol. 1954 10 338-410
- 47 HANAN (R.) et OYAMA (J.) *Inhibition of antibody formation in mature rabbits by contact with the antigen at an early age* J. Immunol. 1954 73: 47-53
- 48 CIVADER (B.) et DUBERT (J. M.) *Acquired tolerance to human albumin and the response to subsequent injections of the same human albumin* Brit J Exper. Pathol. 1953 36 515-520
- 49 DIXON (F. J.) et MARRER (I. W.) *Immune response to antigen induced by protein antigens* J. exper. Med. 1955 101: 241-257
- 50 COMTE (M.) *The problem of specificity in the synthesis and function of antibody by immunization of embryos* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (3) 853-876

- 51 SNELL (G D) et CLOUDMAN (A M) *Inhibition and stimulation of tumor homo-transplants by prior injection of lyophilized tumor tissue* J Nat Cancer Inst 1946 6 303 316
- 52 SNELL (G D) *Enhancement and inhibition of the growth of tumor homotransplants by pretreatment of the host with various preparations of normal and tumor tissue* J Nat Cancer Inst 1952 13 719 729
- 53 CASEY (A E) *Experimental enhancement of malignancy in the Brown Pearce rabbit tumor* Proc Soc exper Biol and Med 1932 29 816 818
- 54 CASEY (A E) LASTER (W R) et ROSS (G L) *Sustained enhanced growth of carcinoma EO771 in C57 black mice* Proc Soc exper Biol and Med 1951 77 358 362
- 55 KALISS (N) et SNELL (G D) *The effect of injections of lyophilized normal and neoplastic tissues on the growth of tumor homotransplants in mice* Cancer Research 1951 11 122 126
- 56 KALISS (N) *Regression or survival of tumor homografts in mice pretreated with injections of lyophilized tissues* Cancer Research 1952 12 379 382
- 57 KALISS (N) *Induced alteration of the normal host graft relationship in homotransplantation of mouse tumor* Ann N Y Acad Sci 1955 59 (3) 358 391
- 58 KALISS (N) *The survival of homografts in mice pretreated with antisera to mouse tissue* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (5) 977 990
- 59 KALISS (N) *Action d'un antiserum de souris immunisée comme facteur facilitant la croissance d'homogreffes tumorales* Colloque International sur la Biologie des Homogreffes Paris juillet 1957 Monographie CNRS 1958
- 59 bis BILLINGHAM (R E) BRENT (L) et MEDAWAR (P B) *Quantitative studies on tissue enhancement in normal homografts with a note on its possible mechanism* Transplant Bull 1956 3 84
- 60 BURNET (F M) STONE (J D) et EDNEY (M) *The failure of antibody production in the chick embryo* Australian J exper Biol and Med Sci 1950 28 291 297
- 61 BREINL (F) et HAUROWITZ (F) *Chemical investigation of the precipitate from hemoglobin and anti hemoglobin serum and remarks about the nature of antibodies* Hoppe Seyler's Z physiol chem 1930 192 45 57
- 62 MURDO (S) *A hypothetical mechanism of antibody production* J Immunol 1932 23 423 427
- 63 ALEXANDER (J) *Intracellular aspects of life and disease* Protoplasma 1931 14 296 306
- 64 PAULINO (L) *Theory of the structure and process of formation of antibodies* J Am Chem Soc 1940 62 2643 2657
- 65 BURNET (F M) et FRANKER (F) *The production of antibodies* 2^e edition Mac Millan Melbourne
- 66 FELTON (L D) *The significance of antigen in animal tissues* J Immunol 1949 61 107 117
- 67 STARK (O H) *Studies on pneumococcal polysaccharide II Mechanism involved in production of immunological paralysis by type I pneumococcal polysaccharide* J Immunol 1955 74 130 133
- 68 DIXON (F J) MALHER (P M) et WEIGLE (W O) *Immunologic activity of pneumococcal polysaccharide fixed in the tissues of the mouse* J Immunol 1955 74 188 191
- 69 GREEN (H) et LORINCZ (A L) *Growth of mouse tumor in the chick embryo and retention of capacity by the chick to form antibody to the tumor cells in later life* Nature 1956 178 146 147
- 70 SAENZ (A) *Etat d'allergie intense rapide et durable conféré au cobaye par injection de bacilles tuberculeux morts enrobés dans de l'huile de paraffine son mécanisme* Compt rend Soc Biol 1935 120 870 873

- 71 COULAUD (E) *Etat allérogène durable obtenu chez les anaux de laboratoire par injection sous cutanée de bacilles tuberculeux mo et enrobés dans la paraffine solide* Rev de la tuberc 1934 2 850 855
- 72 AVERY (O T) MAC LEOD (C M) et MAC CARTY (M) *Studies on chemical nature of substance inducing transformation of pneumococcal types induction of transformation by desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III* J exper Med 1944 79 137 158
- 73 BENOIT (J) LEROY (P) VANDRELY (C) et VANDRELY (R) *Des mutations somatiques du gène sont-elles possibles chez les animaux?* Compt rend Acad Sci 1957 244 2320 2321
- 74 MEDAWAR (P B) *Le stimulus antigène que dans l'immunité de transplantation* Colloque International sur la Biologie des Homogreffes Paris juillet 1957 Monographie C.N.R.S. 1958
- 75 HASEK (M) *Communication personnelle*
- 76 SIMONSEN (M) *Le concept de la réaction du greffon contre le porte greffe* Colloque International sur la Biologie des Homogreffes Paris juillet 1957 Monographie C.N.R.S. 1958
- 77 SIMONSEN (M) *Aspects of the graft versus host reaction in transplantation to embryos F1 hybrids and irradiated animals* Ann N Y Acad Sci 1958
- 78 BILLINGHAM (R E) *Studies on the reaction of injected homologous lymphoid tissue cells against the host* Ann N Y Acad Sci 1958
- 79 MAY (R M) et ARPIARIAN (N) *Effet protecteur de greffes hépato-plastiques d'os à moelle contre l'action des rayons X chez le rat* Compt rend Acad Sci 1954 239 1151 1153
- 79 bis MAY (R M) et ARPIARIAN (N) *Variations des éléments sanguins concomitantes de l'effet protecteur de greffes hépato-plastiques d'os à moelle contre l'action des rayons X chez le rat* J Physiol 1955 47 238 243
- 80 LINDELEY (D L) ODELL (T T) et TALSCHER (F G) *Implantation of functional erythropoietic elements follows total body irradiation* Proc Soc exper Biol and Med 1955 90 512 515
- 81 ODELL (T T) TALSCHER (F G) LINDELEY (D L) et OWEN (R D) *The homologous implantation of functional erythropoietic elements in the rat following total body irradiation* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (5) 811 823
- 82 MARINODAN (T) *Cultures ratelles in lethally irradiated mice protected with rat bone marrow* Proc Soc exper Biol and Med 1956 92 174 179
- 83 MAIN (J M) et PRECHT (R T) *Successful skin homografts after the administration of high dosage X-irradiation and homologous bone marrow* J Nat Cancer Inst 1955 25 1023 1029
- 84 TRENTIN (J J) *Tolerance and homologous disease in irradiated mice protected with homologous bone marrow* Ann N Y Acad Sci 1958 (sous presse)
- 85 PORTER (K A) *Studies on bone marrow homografts in X-irradiated mice* Ann N Y Acad Sci 1958 sous presse
- 86 HASEK (M) et HRADA (T) *Immunological effects of experimental embryonal paraneoplasia* Nature London 1955 175 764 765
- 87 BILLINGHAM (R E) BRENT (L) et MEDAWAR (P B) et al. et KOPROVSKI (M) *Actively acquired tolerance to an intratumor Nature London 1955 175 1087 1088*
- 88 WOODRUFF (M F) *Tolérance immunologique et le problème des homogreffes en clinique* Colloque International sur la Biologie des Homogreffes Paris juillet 1957 Monographie C.N.R.S. 1958
- 89 KOPROVSKI (M) *Actively acquired tolerance to a mouse tumor* Nature London 1955 175 1087 1088
- 90 VOISIN (G A) TOULLET (F) et MALHER (P) *Nature of the antigenicity of the parental reference to auto-sensitization and transplantation immunity* Ann N Y Acad Sci 1958 sous presse

- 91 GREENE (H S) et MURPHY (E D) *The heterologous transplantation of mouse and rat tumors* Cancer Research 1945 5 26) 28.
- 92 MURPHY (J B) et STIRM (E) *Conditions determining the transplantability of tissues in the brain* J exper Med 1923 38 183 197
- 93 PEARCE (I) et BROWN (W H) *Studies based on a malignant tumor of rabbit I. The results of miscellaneous methods of transplantation with a discussion of factors influencing transplantation in general* J exper Med 1923 37 811 828
- 94 GREENE (H S) *The transplantation of tumors to the brains of heterologous species* Cancer Research 1941 11 529 534
- 95 PEARCE (I) et BROWN (W H) *Studies based on a malignant of the rabbit II Primary transplantation and elimination of a co existing syphilitic infection* J exper Med 1923 37 611 645
- 96 ARON (M) PETROVIC (A) WEILL (C) et DENIVANTI (M) *Homogreffes dans le testicule du cobaye* Compt Rend Soc Biol 1953 237 753 754
- 97 ARON (M) *Greffes homoplastiques intratesticulaires chez le cobaye* Colloque International sur la Biologie des Homogreffes Paris juillet 1957 Monographies C N R S 1958
- 98 KATSH (S) *The androgenic activity of ovarian transplants to the seminal vesicle of the castrated adult male rat* Endocrinology 1950 47 370 383
- 99 BLISKY (E L) *Production in rabbits of hypersensitive reaction to lens rabbit muscle and low ragured extracts by action of staphylococcus toxin* J Allergy 1934 5 466 475
- 100 MOROAN (I M) *Allergic encephalomyelitis in monkeys in response to injection of normal monkey nervous tissue* J Exper Med 1947 85 131 140
- 101 KABAT (E A) WOLF (A) et BEZER (A D) *Rapid production of acute disseminated encephalomyelitis in rhesus monkeys by injection of heterologous and homologous brain tissue with adjuvants* J Exper Med 1947 85 117 130
- 102 VOISIN (G A) DELAUNAY (A) et BARDER (M) *Sur des lésions testiculaires provoquées chez le cobaye par iso et autosenibilisation* Ann Inst Pasteur 1951 81 48 63
- 103 VOISIN (G A) et DELAUNAY (A) *Mise en évidence d'un état d'iso et d'auto sensibilisation au moyen du choc anaphylactique* Ann Inst Pasteur 1953 89 536 581
- 104 FREUND (J) LIPTON (M M) et THOMPSON (G E) *Aspermatogenesis in the guinea pig induced by testicular tissue and adjuvants* J Exper Med 1953 97 711 725
- 105 FREUND (J) THOMPSON (G E) et LIPTON (M M) *Aspermatogenesis anaphylaxis and cutaneous sensitization induced in guinea pig by homologous testicular extract* J exper Med 1955 101 591 604
- 106 VOISIN (G A) *Les auto anticorps cytotoxiques Etude critique clinique et expérimentale* 30^e Congrès français de Médecine Alger 1955 Paris Masson 1955 t II 225 264
- 107 VOISIN (G A) *Le concept d'auto anticorps (à la lumière des travaux expérimentaux récents)* Rev d'hématol 1956 11 49 57
- 108 SIMONSEN (M) *The acquired immunity concept in kidney homotransplantation* Ann N Y Acad Sci 1955 59 (3) 448 451
- 109 GORER (P A) *The genetic and antigenic basis of tumour transplantation* J Path and Bact 1937 44 691 697
- 110 GORER (P A) LYMAN (S) et SNELL (G D) *Studies on the genetic and antigenic basis of tumour homotransplantation Linkage between a histocompatibility gene and fused in mice* Proc Roy Soc London 1948 (B) 135 497-505
- 111 BITTNER (J J) *Review of genetics studies on transplantation of tumours* J Genetics 1935 31 471 487
- 112 LITTLE (C C) *The genetics of cancer in mice* Biol Rev 1947 22 315 343

- 113 SNELL (G D) *Methods for the study of histocompatibility/genes* J Genetics 1948 49 87 108
- 114 SNELL (G D) *Transplantable tumors In the physiology of Cancer* p 347 Hoeber and Harper ed New York 1953
- 115 KALISS (N) et ROBERTSON (I) *Spontaneous transplantation relationships among two inbred lines of mice and their F1 hybrids* Genetics 1943 28 8
- 116 FOX (A S) *The genetics of tissue specificity* Ann N Y Acad Sci 1958 (sous presse)
- 117 LAWRENCE (H S) *Relationships between homograft rejection and tuberculin type allergy: a review of recent experimental findings* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (5) 826 835
- 118 FREUND (J) et Mc DERMOTT (H) *Sensitization to horse serum by means of adjuvants* Proc Soc exper Biol and Med 1942 49 546 553
- 119 STETSON (C A.) et DEVORPOLLOS (R) *Reactions between skin homografts and specific immune sera* Ann N Y Acad Sci 1958 (sous presse)
- 120 DIENES (L) *The technique of producing tuberculin type of sensitization with egg white in tuberculous guinea pigs* J Immunol 1929 17 531 538
- 121 CHOLCROHN (N) *Tubercle bacillus antigens Biological properties of 160 substances isolated from pathological extract of dead tubercle bacilli* Ann Rev Tuberc 1947 56 203 226
- 122 RAFFEL (S) *Chemical factors involved in the induction of infectious allergy* Experientia 1950 6 410 419
- 123 FREUND (J) *The mode of action of immunologic adjuvants in Advances in Tuberculosis Research* 1955 7 S Karger edit Bile
- 124 GELL (P G) et HINDE (I T) *Observations on the histology of the Arthus reaction and its relation to other known types of hypersensitivity* Internat Arch Allergy 1954 5 23 46
- 125 TREMAINE (M M) et JETER (W S) *Passive transfer of histamine sensitive genes in rabbits* J Immunol 1954 72 128 146
- 126
- 127
- 128 MEDAWAR (P B) *Tests by tissue culture methods on the nature of immunity to transplanted skin* Quart J Microscop Sci 1948 83 230 232
- 129 GAUDINO (M) *Studies on the localization of radioactively labeled specific gamma globulin in skin homotransplantation* Ann N Y Acad Sci 1955 59 (3) 361 362
- 130 AVIOS (D B) et DAY (E D) *Passive immunity against four mouse leukemias by means of immune sera* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (5) 851 858
- 131 MITCHISON (N A) *Studies on the immunological responses to foreign tumor transplants in the mouse I The role of lymph node cells in conferring immunity by adoptive transfer* J exp Med 1955 102 157 177
- 132 FREUND (R T) ALGIRE (G H) et WEAVER (J M) *The diffusion of chamber technique applied to the homograft reaction in human skin* J Nat Cancer Inst 1954 15 509 518
- 133 ALGIRE (G H) WEAVER (J M) et FREUND (R T) *Growth of cell lines in diffusion chambers I Surgical homografts in immunized mice* J Nat Cancer Inst 1954 15 493 508
- 134 WEAVER (J M) ALGIRE (G H) et FREUND (R T) *The growth of cells in the destruction of homografts in mice* J Nat Cancer Inst 1955 15 1737 1 68
- 135 WOODRUFF (M F) *Cellular and humoral factors in the immunity to skin homografts experiments with a porous membrane* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (5) 1014 1026

- 136 BERRIAN (J H) *Reaction of immune lymphoid cells and homologous tissue anti: en*
Ann N Y Acad Sci 1958 (sous presse)
- 137 HALSCHKA (T S) *Immunologic aspects of cancer a review* Cancer Research
1952 12 615 635
- 138 GORER (P A) *The antibody response to tumor inoculation in mice with special
reference to partial antibodies* Cancer Research 1947 7 634 341
- 139 MITCHISON (N A) et DUBE (O L) *Studies on the immunological response to
foreign tumor transplants in the mouse II The relation between hemagglu-
tinating antibody and graft resistance in the normal mouse and mice pretreated
with tissue preparations* J exper Med 1955 102 179-197
- 140 AMOS (D B) GORER (P A) MINLICKA (B M) BILLINGHAM (R E) et SPAT-
ROW (E M) *An antibody response to skin homografts in mice* Brit J exper
Pathol 1954 35 203 208
- 141 AMOS (D B) *The agglutination of mouse leucocytes by isimmune sera* Brit
J exper Pathol 1953 34 455 470
- 142 GORER (P A) *Différentes réponses aux homogreffes tumorales chez la Souris*
Colloque International sur la Biologie des Homogreffes Paris juillet 1957
Monographie C N R S 1958
- 143 RICH (A R) et LEWIS (M R) *The nature of allergy in tuberculosis as revealed
by tissue culture studies* Bull Johns Hopkins Hosp 1932 50 115 13
- 144 ARONSON (J D) *The specific cytotoxic action of tuberculin in tissue culture*
J exper Med 1931 54 387 397
- 145 MOEN (J H) et SWIFT (H F) *Tissue culture studies on bacterial hyper-
sensitivity I Tuberculin sensitive tissues* J exper Med 1936 64
339 354
- 146 HEILMAN (D H) FELDMAN (W H) et MANN (P C) *Specific cytotoxic action
of tuberculin quantitative studies in tissue culture* Am Rev Tuberc 1944
50 344 356
- 147 GANGAROSA (E J) INGLEFIELD (J T) THOMAS (C G) et MORGAN (H F)
*Studies on hypersensitivity of human tissues in vitro I Tuberculin hyper-
sensitivity* J exper Med 1955 102 425 433
- 148 BALDRIDGE (G D) et KLIGMAN (A M) *Nature of tuberculin reaction favorable
to demonstrate in vitro cytotoxicity for cells of sensitized animals* Am
Rev Tuberc 1951 63 674 678
- 149 MARKS (J) et JAMES (D M) *The effect of tuberculin on normal and sensitized
leucocytes* J Hyg 195 51 340 346 et 545
- 150 VOISIN (G A) TOULLET (F) et MALRER (P) *Données non publiées*
- 151 ZINNEMAN (H H) HALL (W H) et HELLER (B I) *Acquired agammaglobu-
linemia* J Am Med Assoc 1954 156 1390 1393
- 152 BELTZER (S) BARROW (S) et TAPOREK (M) *Idiopathic hypogammaglobulinemia
and agammaglobulinemia* New England J Med 1955 252 255 259
- 153 PORTER (H M) *Congenital agammaglobulinemia a sex linked genetic trait and
demonstration of delayed skin sensitivity* Am J Diseases Child 1955 90
617 618
- 154 PORTER (H M) *The demonstration of delayed type reactivity in congenital
agammaglobulinemia* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (5) 932 935
- 155 GOOD (R A) VARCO (R L) ALST (J B) et ZAR (S J) *Transplantation
studies in patients with agammaglobulinemia* Ann N Y Acad Sci 1957
64 (5) 882 924
- 156 VOISIN (G A) *Discussion à la deuxième conférence sur les homotransplantations
de tissus* New York février 1956 Ann N Y Acad Sci 1957 64 (5)
935 936
- 157 DEMPSTER (W J) *Kidney homotransplantation* Brit J Surg 1953 40 447
465

- 158 MEDAWAR (P. B.) *Immunity to homologous graft of skin. I. The suppression of cell division in grafts transplanted to immunized animals* Brit J exper Pathol 1946 27 9-14
- 159 SCOTHORNE (R. J.) et Mc GREGOR (I. A.) *Cellular changes in lymph nodes and spleen following skin homograft in the rabbit* J Anat 1955 89 283-292
- 160 FAGRAEUS (A.) *Antibody production in relation to the development of plasma cells* Acta Med Scandinav suppl 1948 204 5-122
- 161 RICH (A. R.) LEWIS (M. R.) et WENTROB (M. M.) *The activity of the lymphocyte in the body's reaction to foreign proteins as established by the identification of the acute splenic tumor cell* Bull Johns Hopkins Hosp 1939 65 311-327
- 162 HARRIS (T. N.) et HARRIS (S.) *Histochemical changes in lymphocytes during the production of antibodies in lymph nodes of rabbits* J exper Med 1949 90 169-180
- 163 HOLOUGH (F. R.) GOOD (R. A.) et CAMPBELL (B.) *The reticuloendothelial origin of the bone marrow plasma cells in hypersensitive state* J Lab and Clin Med 1947 32 749-755
- 164 LEDER (E. H.) COONS (A. H.) et CONNOLLY (J. M.) *Studies on antibody production. II. The primary and secondary responses in the popliteal lymph node of the rabbit* J exper Med 1955 102 61-72
- 165 SCOTHORNE (R. J.) *The effect of castration on the changes produced in the regional lymph node by a skin homograft* J Anat 1956 90 417-427
- 166 SCOTHORNE (R. J.) *Studies on the response of the regional lymph node to skin homografts* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (5) 1028-1038
- 167 BILLINGHAM (R. E.) KROHN (I. I.) et MEDAWAR (P. B.) *Effect of ovariectomy on survival of skin homografts in rabbits* Brit Med J 1951 2 1157-1164
- 168 BILLINGHAM (R. E.) KROHN (I. I.) et MEDAWAR (P. B.) *Effect of locally applied ovariectomy on survival of skin homografts in rabbits* Brit Med J 1952 3 1049-1053
- 169 VOISIN (G. A.) et MAUREL (P.) *Sur un dermatite expérimentale apparue chez des lapins traités par des extraits d'un homologue* Semaine Med P 1955 31 1909-1912
- 170 HILDEMAN (W. H.) *Salivary homografts in goldfish (Carassius auratus)* Ann N Y Acad Sci 1957 64 (5) 775-790
- 171 BILLINGHAM (R. E.) BREYER (L.) MEDAWAR (P. B.) et SPARROW (E. M.) *Quantitative studies of tissue transplantation immunity. I. The survival time of skin homografts exchanged between members of different inbred strains of mice* Proc Roy Soc London 1954 B 143 41-58

SYMPOSIUM VI

L'eczéma diathésique
Atopic dermatitis
Atopische dermatitis
El eczema diatético

ÉVOLUTION ET ASPECT CLINIQUE DES DERMATOSES ATOPIQUES

par

W JADASSOHN

(Clinique Universitaire de Dermatologie - Genève)

Lorsque le Dr Sulzberger «moderator» de ce Symposium m'a demandé d'introduire «the topic by general remarks of 10 minutes» sur le sujet *Course and clinical aspect* j'ai prié mes collaborateurs Musso Hunziker et Brun d'activer leurs expériences en cours concernant cette affection. L'équipe chargée de ce travail me paraît assez qualifiée pour entreprendre de telles recherches. Musso est spécialiste de médecine interne, il possède une bonne formation dermatologique et s'intéresse beaucoup à l'allergie. Hunziker est dermatologue et Brun est chimiste et chef de laboratoire de la clinique. Tous trois font partie du staff de la Clinique Dermatologique depuis des années. Ils sont loin d'avoir terminé leurs expériences mais ils ont toutefois déjà obtenu quelques résultats et je voudrais leur laisser l'honneur de vous les présenter. Pour ma part je me restreindrai à quelques brèves remarques générales.

1° A mon avis l'évolution de l'eczéma infantile «atopic infantile eczema» dans les semaines et mois qui suivent l'apparition de la dermatose dépend en tout premier lieu du traitement local institué. La crème à l'hydrocortisone peut rendre de grands services mais ce seul traitement même si l'on ne tient pas compte du prix élevé est souvent nettement insuffisant. Les vieux traitements tels que les compresses d'eau boriquée de nitrate d'argent etc. sont la plupart du temps indispensables. L'oléate d'argent en suspension aqueuse est de grande utilité de même que certaines pommades pommade au vioforme vasclinum adustum tumenol ou les teintures badigeons et le goudron etc. Autant que possible le traitement est entrepris à la Clinique Dermatologique. Mais ce n'est au fond pas du traitement dont je suis chargé de vous entretenir je dois vous parler de l'évolution de la maladie.

En ce qui concerne cette dernière il est très important de ne pas se contenter uniquement de traiter l'enfant et de le blanchir, il faut enseigner le traitement à la mère. Il est nécessaire qu'elle vienne à la clinique pour qu'elle puisse se rendre compte de quelle manière les infirmières traitent l'enfant.

On doit lui enseigner le traitement d'entretien et lui expliquer tout ce qui est à éviter pour parer à une rechute. Les parents doivent être à même de soigner une petite rechute avant que l'affection devienne importante. De temps à autre nous recevons d'anciens petits malades dont l'état cutané est excellent. Les parents, toutefois, rapportent que s'ils ne font pas continuellement un traitement local la peau se peiore. Parmi les produits que nous avons prescrits ce n'est pas toujours l'hydrocortisone qu'ils choisissent et selon leur expérience ils lui préfèrent souvent des produits locaux bien que ceux-ci soient d'emploi beaucoup plus désagréable.

2° L'eczéma infantile peut disparaître complètement mais il peut aussi évoluer en névrodermite. Il arrive aussi que de l'asthme apparaisse combiné ou non avec les lésions de la peau. Le nombre de cas d'eczéma infantile que nous avons pu contrôler après des années est trop restreint pour que nous puissions tirer des conclusions certaines. Nous nous efforçons cependant d'examiner le plus de cas possible et maintenant déjà (février 1958) toutes les possibilités citées plus haut ont été constatées. Mes collaborateurs vous en donneront les détails dans leurs communications.

3° J'ai fréquemment souligné que la réaction au blanc d'œuf — introduite par Rackemann, Moro et coll. — ne nous semble pas avoir la moindre valeur étiologique. Mais il est certain qu'elle présente un grand intérêt non seulement théorique mais également diagnostique bien que nous doutions que cette réaction soit positive dans 100 % de cas d'eczéma infantile. Après l'âge de deux ans après la guérison plus ou moins complète de la dermatose ou lorsqu'elle prend l'aspect de l'atopie dermatitis des adultes (névrodermite) la réaction au blanc d'œuf se négative dans la grande majorité des cas.

4° Brun a fabriqué un allergène de poussière purifiée qui contient surtout la fraction des polysaccharides. Mes collaborateurs l'ont très fortement diluée (1/100 000) et ont évité de cette manière des réactions chez les enfants. Les réactions que l'on constate souvent avec d'autres antigènes de poussière. Je vous renvoie à la communication de Musso, Hunziker et Brun et je la résume uniquement. La réaction obtenue avec notre antigène poussière est presque toujours positive chez les petits enfants lorsque la réaction au blanc d'œuf est elle-même positive. Elle devient négative lorsque l'enfant grandit et lorsque la réaction au blanc d'œuf se négative. Nous ne possédons pas encore suffisamment d'enfants atteints de névrodermite et de personnes souffrant de névrodermite circonscrite pour nous prononcer sur les résultats obtenus avec notre allergène poussière. Chez l'adulte souffrant de névrodermite disséminée (*atopic dermatitis disseminata*) la réaction est positive dans la très grande majorité des cas. Il en est de même pour l'asthme et le rhume des foies.

5° En ce qui concerne l'évolution de la névrodermite disséminée des adultes (*atopic dermatitis disseminata*) le traitement local me semble aussi très important. Tout ce que j'ai dit pour l'eczéma infantile est valable mutatis mutandis pour cette forme d'atopie de l'adulte. Le malade doit devenir son propre dermatologiste. Les dérivés de la cortisone facilitent grandement l'introduction du traitement local mais ils ne peuvent le remplacer vu que ces hormones ne peuvent être administrées à des doses considérables pendant une longue période. Le traitement aux rayons X exécuté prudemment n'a rien perdu de sa valeur bien au contraire et depuis que grâce à la fenêtre

de berylium nous pouvons l'appliquer d'une manière très étendue sans avoir à craindre des réactions générales il a encore pris plus d'importance

6° Les questions d'ordre psychologique jouent sans aucun doute un grand rôle dans l'évolution de l'*atopic dermatitis disseminata* des adultes. Je crois du point de vue psychologique qu'il est très important que le malade ait pu se rendre compte de l'utilité du traitement local et qu'il sache qu'il peut l'appliquer lui-même immédiatement si le besoin s'en fait sentir. En outre il est nécessaire qu'il sache ce qu'il doit ou ne doit pas faire pour maintenir sa peau dans un état aussi satisfaisant que possible.

7° Pour de très divers motifs il me semble que l'on a eu raison d'introduire le terme d'atopie et d'avoir ainsi rapproché en premier lieu l'eczéma infantile la névrodermite disseminée et l'asthme. Parmi ces motifs je pense au test à la poussière — surtout celui pratiqué avec l'allergène poussière de Musso Hunziker et Brun qui je crois joue un rôle important. Le rhume des foins me semble t'il fait encore de juste partie de ce groupe de l'atopie notamment parce que Musso a constaté que les réactions à la poussière effectuées avec notre allergène ont très fréquemment positives dans cette affection. Par contre je ne peux pas encore me prononcer sur la classification de la névrodermite circonscrite (*lichen viral circumscriptus*).

8° La réaction au blanc d'œuf n'est certainement pas une réaction caractéristique pour l'atopie car elle n'est pratiquement positive que dans l'eczéma infantile. La réaction avec notre antigène de poussière semble être régulièrement positive dans l'eczéma infantile la névrodermite disseminée des adultes l'asthme et le rhume des foins. Avant de parler définitivement d'un test pour l'atopie nous devrions encore augmenter notre matériel bien qu'il soit déjà considérable.

Vous pourriez me reprocher d'avoir interprété le sujet 'clinique et évolution des dermatoses atopiques' par trop largement. Je m'en excuse mais je n'ai pas voulu vous décrire le tableau clinique de ces dermatoses que vous connaissez tous. Quant à leur évolution elle dépend en grande partie de ce qu'on entreprend pour influencer la maladie. Je vous ai donné mes opinions personnelles. Il m'a semblé que cette manière de faire était indiquée car c'est de cette façon qu'on déclenche une discussion.

Les résultats qui sont à la base d'un test pour l'atopie vous seront communiqués par Musso Brun et Hunziker.

RÉSUMÉ

L'auteur fait quelques remarques concernant les sujets suivants

- Importance du traitement local sur l'évolution de l'eczéma infantile
- Apparition de névrodermite disséminée ou d'asthme après eczéma infantile
- Test au blanc d'œuf
- Test pour détecter l'atopie (test avec un allergène de poussière contenant la fraction des polysaccharides)
- Importance du traitement local et des dérivés de la cortisone sur l'évolution de la névrodermite disséminée de l'adulte

SUMMARY

The following problems are discussed

- Importance of local treatment on the course of atopic dermatitis in infants
- Appearance of disseminated neurodermatitis or asthma following infantile eczema
- Ovalbumin test
- Test for detecting atopy (test with dust containing polysaccharide fractions)
- Importance of local treatment and the use of the cortisone derivatives on the course of disseminated neurodermatitis in adults

ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor wird über folgende Probleme sprechen

- Bedeutung der lokalen Behandlung für die Entwicklung des infantilen Ekzems
- Auftreten einer disseminierten Neurodermitis oder Asthmas nach dem infantilen Ekzem
- Test auf Eiweiß
- Test um die Atopie aufzudecken (Test mit einem Stauballergen das Fraktionen der Polysaccharide enthält)
- Bedeutung der Lokaltherapie und der Behandlung mit Cortison derivaten für die Entwicklung der disseminierten Neurodermitis beim Erwachsenen

RESUMEN

El autor se refiere a los siguientes aspectos

- Importancia del tratamiento local sobre la evolución del eczema infantil
- Aparición de neurodermitis u asma después del eczema infantil
- Prueba de la clara de huevo
- Prueba para investigar la atopia (con un alérgeno de polvo doméstico que contenga la fracción polisacárida)
- Importancia del tratamiento local y de los derivados de la cortisona sobre la evolución de la neurodermitis en el adulto

KONSTITUTIONS UMWELT UND KLIMAFAKTOREN BEI DER KONSTITUTIONELLEN NEURODERMITIS

von

Alfred MARCHIONINI Siegfried BORLLI und Dorothee EICHHOFF

(Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität München)

Die konstitutionelle Neurodermitis beschäftigt unsere Forschung seit vielen Jahren. Abgesehen von der ätiopathogenetischen und therapeutischen Problematik ist es das Mitgefühl mit den in seelischer, körperlicher und sozialer Beziehung leidenden Kranken, das unser ständiges Interesse wach hält. Wenn die Lösung unserer ärztlichen Aufgabe bei dieser Krankheit derzeit auch noch weit entfernt scheint, so kann man doch feststellen, daß im Verlaufe der letzten Jahrzehnte mancherlei Einzelbefunde erhoben wurden, die uns weitere Ansätze ermöglichen.

Die Träger nur weniger dermatologischer Krankheitsbilder weisen so zahlreiche charakteristische Eigentümlichkeiten (Stigmata) einer besonderen Konstitution auf wie die *Neurodermitis constitutionalis sine atopica*, eine Bezeichnung, die erst vor kurzem als Ergebnis gemeinsamer Untersuchungen und Überlegungen der Zürcher und Münchener Dermatologischen Kliniken vorgeschlagen wurde. In Körperbau fällt das Überwiegen der Leptosomen bzw. Leptosom-athletischen auf (Myslawiec und M. Soetbeer, Rost und Marchionni, Brill, Brandt, Spiethoff sowie Kochs). Anthropometrisch wiesen Borrelli und Kraft nach, daß rund 61 % überwiegend leptosomen, 15,5 % athletischen Habitus zeigen (Abb. 1). Demgegenüber weist der normale europäische Bevölkerungsdurchschnitt einen Anteil der leptosomen und athletischen Proportionen in zusammen nur 40 bis 50 % der untersuchten Personen auf.

Außer im körperlichen Habitus ist eine Übereinstimmung im psychischen Bereich zu erkennen (M. Soetbeer und Myslawiec, Kepcs, Rabin und Robin, Wittkower und Edgell, Borrelli). Es besteht eine Bipolarität der Charakterstruktur im Sinne einer Spannung. Unter den Komponenten des Charaktergefüges ziegten der Verstandesanteil und der introvertierte Gefühlsanteil im allgemeinen die höchste Entwicklung. Zwischen den Tendenzen des Gefühls einerseits und denen des Verstandes bzw. denen des Willens läßt sich in besonders ausgeprägter und einheitlicher Weise bei dersem Kreis der Kranken eine Unausgeglichenheit und ein Spannungsge-

fuhr feststellen Abb 2 gibt in schematischer Weise die Ausprägung der einzelnen Anteile des Charakters (der « Teilstrukturen ») sowie des Spannungsverlaufes entsprechend den Ergebnissen der Untersuchungen von Borelli an unserer Klinik wieder

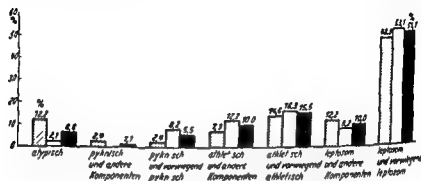


Abb 1 Die Verteilung von 45 Hamburger 49 Münchener zusammen 94 Neurodermitis-kranken auf die verschiedenen Konstitutionstypen zahlenmäßig prozentual und graphisch dargestellt

▨ Krankengut aus Hamburg
 □ Krankengut aus München
 ■ Gesamtzahl der antropologisch gemessenen Neurodermitis-kranken aus Hamburg und München zusammen

Gefühl Extravertiert = Aufgeschlossenheit
 Introvertiert = Empfindsamkeit

Phantasie Extravertiert = Formgewandtheit
 Introvertiert = Einfallsfülle

Verstand Extravertiert = Nüchternheit
 Introvertiert = Genauigkeit

Wille Extravertiert = Antrieb
 Introvertiert = Festigkeit

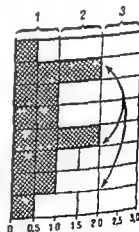


Abb 2 Schematische Darstellung über die Ausprägung der verschiedenen Anteile des Charakters (Teilstrukturen) und der Spannungsverläufe zwischen diesen Strukturanteilen (nach BORELLI) (0,5 1,0 bis 3,0 = Qualität der Ausbildung bzw Differenzierung = Verlauf der innercharakterlichen Spannung)

Zu der Bedeutung psychisch wirksamer Faktoren in der Ätiopathogenese der Neurodermitis nahmen mehrere Autoren in letzter Zeit erneut Stellung

Marmor Ashley Tabashnik Starkan und Mc Donald verweisen (1956) auf die Bedeutung der Mutter Kind Beziehung für das Auftreten von Neurodermitis und für die Manifestation des Leidens. Diese Autoren nennen die Trennung von der Mutter die Vernachlässigung rauhe bzw. lieblose Behandlung Abwesenheit der Mutter infolge Berufstätigkeit elterliche Spannungen usw. als Ursachen von Dauertraumen. In gewisser Hinsicht sehen sie in der Auslösung der Krankheitssymptome den Ausdruck einer Adaptationsstörung die Reaktion auf eine seelische Überbeanspruchung im Sinne von Selye mit der Provokation einer seelischen Überempfindlichkeit. Das gesamte Krankheitsgeschehen wird als Folge eines psychischen und physischen Stress angesehen.

Fiske und Obermayer stellen ebenfalls (1954) die Bedeutung von Persönlichkeit und emotionalen Faktoren in der Ätiologie der Neurodermitis heraus. Nach ihren Beobachtungen handelt es sich bei Neurodermitiskranken — im Gegensatz zu anderen Hautkranken oder Neurotikern — um eine sehr homogene Menschengruppe. Die Grundpersönlichkeit ist unausgeglichen infolge infantiler Strebungen. Der Juckreiz habe Bedeutung hinsichtlich seiner exhibitionistischen selbstbestrafenden — masochistischen und erotischen Komponenten.

Auch die günstigen Ergebnisse der noch zu besprechenden Klimabehandlung werden bei Wirksamkeit auf solche seelischen Faktoren bezogen. Smith und Garret (1953) sehen den Erfolg einer klimatischen Behandlung nicht in der Klimaveränderung allein. Sie verweisen in ihrem Vortrag anlässlich der 72. Jahresversammlung der Amerikanischen Dermatologischen Gesellschaft in Colorado Springs vielmehr ausdrücklich auch auf die Bedeutung des Ortswechsels für das emotionale Gleichgewicht. Die Patienten gelangen bei einem Klimawechsel in ein ruhigeres psychisches Tempo, somit in ein gewisses Gleichmaß, das eine allgemeine Ruhigstellung der nervösen Kranken zur Folge hat.

Die Bedeutung des Nervensystems und damit indirekt auch psychischer Einflüsse erhellt aus einer sehr interessanten Beobachtung von Illig (1954). Die neurodermitischen Hautveränderungen liefen bei einem Kranken stets an den Extremitäten symmetrisch ab. Nach einer Poliomyelitis mit Restlähmung des rechten Armes blieb dieser jedoch völlig frei. Illig gelangte zu der Schlussfolgerung, daß die Änderung des Reaktionsvermögens infolge trophischer Störungen auf einer Änderung des Reaktionsvermögens in Abhängigkeit vom Nervensystem beruhen könne. Darüber hinaus sei allerdings auch an eine Zustandsänderung des Hautorgans selbst zu denken.

Charakteristisch sind die Hautgefäßreaktionen und der vegetative Tonus im Bereich des Hautorgans. Untersuchungen von Schupph aus Zürich sowie Berelli, Schatz, Kraft, Schürren und Spier an unserer Klinik haben ergeben, daß durch eine Umstimmung des vegetativen Gefäßtonus — äußerlich angezeigt durch Normalisierung der Dermographismusreaktionen — zwar nicht in jedem Falle absolute Erscheinungsfreiheit erreicht werden kann, doch erwiesen die Versuche z. B. mit Hydrgin und anderen vegetativ wirksamen Pharmaka, daß die erzielte Tonusumstimmung die Normalreaktion des Hautgefäßsystems bewirkt.

Midler (Sidney 1955) kommt auf Grund entsprechend 1 Untersuchungen zur folgenden Zusammenfassung seiner Ergebnisse:

1. Trigger des Neurodermitis Asthma Heufieber Syndroma sind cha-

charakterisiert durch konstitutionnelle abnormale Reaktionen bei großer Variabilität der auslösenden Reize

2 Die abnormale Reaktivität steht in Zusammenhang mit ektodermal kongenitalen Besonderheiten. Endokrine Faktoren spielen eine Rolle sowie erhebliche Veränderungen im vascularen Reaktionsbereich und deren Folgen

3 Emotionale Reize sind von größter Bedeutung. Ganz bestimmte psychische Einflüsse sind oft nachweisbar

4 Umgebungswechsel, Klimatherapie, psychologische Behandlung und Elimination aller nachgewiesenen Noxen sind notwendig. Die Hormontherapie kann in Zukunft in vieler Hinsicht bedeutsam sein

5 Hospitalisation ist nur bei schwereren Fällen angezeigt. Die Zusammenarbeit zwischen Dermatologen und Psychiatern (gemeint sind Psychotherapeuten) darf nicht vergessen werden

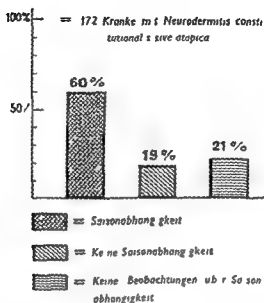
Den Einfluß von Allergenen — jedenfalls mit unseren Methoden bisher faßbaren Allergenen — auf die Manifestation und das Rezidivieren der konstitutionellen Neurodermitis halten wir auf Grund der neueren Untersuchungen für unbedeutend bzw. bedeutungslos. Soweit allergische Reaktionen nachweisbar waren, konnten Miescher und Schnyder bspw. beobachten, daß sie nur in Zusammenhang mit gleichzeitig vorhandenem Asthma bronchiale bzw. mit Rhinitis allergica (Heuschnupfen) gebracht werden konnten. Neurodermitis kranke, die nicht an Asthma bronchiale oder Rhinitis litt, reagierten nicht auf Allergene. Aus diesem Grunde können wir uns der neuerdings (1957) von Diamond geäußerten Vermutung von der Bedeutung der Inhalationsallergene (Hausstaub, Pollen, Schafwolle u. a.) für die Auslösung neurodermitischer Schübe nicht mehr anschließen.

Auffällig war uns nun bei unserer Beschäftigung mit dem Neurodermitisproblem, daß die akuten Schübe des Leidens bzw. seine plötzliche Besserung — abgesehen vom Reagieren auf psychische Einflüsse — sehr häufig eine Abhängigkeit von Klima, Jahreszeit und Witterung sowie vom Klimawechsel zu zeigen scheinen. Wir sind bereits in der Türkei diesen Fragen nachgegangen und haben im Verlaufe der letzten 8 Jahre in Hamburg und München

Miescher und Schnyder (Zürich) registrierten eine Abhängigkeit nur in 9,5 bis 14 % ihrer Fälle. Borelli und Eichhoff (München) erhoben die in Tabelle I wiedergegebenen Zahlen.

Abgesehen von einer Beeinflussung durch die Jahreszeiten wurde auch ein Variieren der Hautreaktionen entsprechend der Witterung z. B. Föhn-Weiterumschlag usw. angegeben.

Besonders wesentlich erschien uns jedoch, daß Patienten mit wirklich ausgeprägter und schwerer praktisch unbeeinflussbarer Neurodermitis *constitutionalis sine atopica* sehr häufig über *scharf* Besserungen nach Orts- und Klimawechsel berichteten, die auch nach Rückkehr in das heimische Klima mitunter entgegen dem sonstigen Verlauf des Leidens lange



Tab. I Von 172 Neurodermitis Kranken gaben nicht weniger als 103 = 60% eine Saison (= Jahreszeiten) abhängigkeit an. Nur 33 = 19% verneinten eine Saisonabhängigkeit. 36 = 21% konnten keine Angaben über eine Saisonabhängigkeit machen.

| NAME DER HOCHGEBIRGSSTATION | HÖHE ÜBER DEM MEERES SPIEGEL | AUTOREN | ZAHL DER FÄLLE | DAUER DES AUFENTHALTES | PROZENT IN FÄLLEN | |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------|----------------|---------------------------------------|-------------------|----------------|
| | | | | | MIT DÄLER HEILUNG | MIT BESSE RUNG |
| Davos | 1574 | Turban und Spengler | 13 | — | 44 | 27 |
| St Moritz | 1769 | v. Planta | 21 | über 1 Jahr | 40 | 25 |
| Davos | 1574 | Burckhardt | 89 | 6 Monate | 30 | 40 |
| Davos | | | — | 3 Monate + m. d. D. m. b. l. s. erung | 70 | 25 |
| Celerina | 1574 | Wolfer | 110 | 37 Monate | 56 | 36 |
| St. Moritz | 1769 | Campbell | — | 12 Jahre | 65 | — |
| Uludag (Bithynischer Olymp) | 1823 | Marchionni | 12 | 3 Monate | — | 86 |
| Nachbeobachtung 5—10 J. hr. | | | | | | |

Tab. II Ergebnisse von Kuren im Hochgebirge bei Asthmatikern und Kranken mit Neurodermitis oder allergischen Erkrankungen.

am Beispiel verschiedenster Krankheiten wie der Lepra Orientbeule Akrodermatitis atrophicans Herxheimer Was die geographische Verbreitung anbetrifft so hatte Marchionini die *Neurodermitis constitutionalis sive atopica* in Anatolien unverhältnismäßig viel seltener beobachtet als in Deutschland Auch die Erscheinungen im frühen Kindesalter waren dort nur selten anzutreffen (Eckstein Marchionini) Entsprechende Befunde wurden von P S Meyer (Haifa) und Kochs (Iraq) erhoben bzw bestätigt

Diese Erfahrung machten sich — meist nur in kleinerem Umfange — einige Ärzte zunutze ohne zunächst allgemeingültige Folgerungen abzuleiten Marchionini erzielte ausgezeichnete Erfolge bei seinen aus Istanbul stammenden Neurodermitis Patienten sobald er sie für einige Monate auf den bithynischen Olymp (Uludag) schickte wo sie sich in einer Höhe von 1800 m über dem Meeresspiegel aufhalten konnten Entsprechend Erfahrungen bei Neurodermitikern bzw Asthmatikern sahen Eidinoff Pautner Turban und Spengler Burckhardt Wolfer Campbell und andere In Tabelle II und III werden die Ergebnisse von Kuren im Hochgebirge bei Asthmatikern und Kranken mit wiedergegeben Zu den Münchener Kranken herangezogen von denen

Unsere eigenen Ergebnisse aus Ankara Hamburg und München haben wir in Tabelle III zusammengefaßt

| UNIV KLINIK | GESAMT ZAHL DER FÄLLE | EINFLUSS DES GEBIRGSKLIMAS | | | EINFLUSS DES SEERKLIMAS | | | SONSTIGE KLIMAAUSWIRKUNGEN | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------|----------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------|----------------|
| | | Zahl der Fälle | Be- se- tun- g | unbe- setzt | Zahl der Fälle | Be- se- tun- g | unbe- setzt | Zahl der Fälle | Be- se- tun- g | unbe- setzt |
| Ankara | 21 | 16 | 14 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 1 |
| Hamburg | 54 | 15 | 14 | 1 | 11 | 6 | 5 | 28 | 21 | 7 |
| München | 87 | 58 | 49 | 9 | 12 | 10 | 2 | 17 | 15 | 2 |
| In gesamt | 162 | 89 | 77 | 12 | 23 | 16 | 7 | 50 | 40 | 10 |
| Unter den in der Spalte München aufgeführten Personen mit Erfahrungen im Gebirgs- oder Seeklima hatten zugleich sonstige Klimaerfahrung | | | | | | | | 11 | 5 | 6 |
| Insgesamt | | | | | | | | 61 | 45 | 16 |

Tab III Einfluß des Klimawechsels bei Fällen von *Neurodermitis constitutionalis sive atopica* (nach MARCHIONINI BORSELLI und EICHHOFF)

() Weitere Untersuchungen laufen

Grabowski berichtete 1956 über die Beeinflussung kindlicher Neurodermitis durch das Nordseeklima. Die Kinder befanden sich in der Kinderheilstatte und — Klinik des Seehospizes Kaiserin Friedrich auf Norderney. Die Zahl der dort behandelten Kinder ist so groß, daß sie berechnete Rückschlüsse erlaubt. Der Verfasser übersieht die Befunde bei 322 Kindern mit konstitutioneller Neurodermitis, die sich in den Jahren 1953/54 im Seehospiz befanden. Bei ca. 15 % machte sich keine Beeinflussung des Leidens durch die Klimatherapie bemerkbar. Die übrigen zeigten selbst wenn die Neurodermitis schon jahrelang bestanden hatte, eine auffällige Besserung.

Der schwarze Meer konnte Linser eine Reihe von Kranken reisen lassen. Fuchs (Karl Marx Stadt) hat das Sanatorium Sachsenbaude (ca. 1150 m) eingerichtet.

Die Ursache der Wirksamkeit eines Wechsels in extreme Klimata — wie in das Hochgebirge über 1500 m — läßt sich noch nicht eindeutig erklären. Die Allergieforschung — wie bereits erwähnt — hat bislang keinen beweisenden Anhalt dafür erbringen können, daß bei reiner *Neurodermitis constitutionalis sine atopica* ohne Kombination mit Asthma oder Rhinitis allergica Allergene vorliegen. Ob bisher nicht erfassbare Klima- und Ortsallergene und deren Elimination durch den großen Klimawechsel eine Rolle spielen, ist wissenschaftlich nicht exakt nachweisbar gewesen.

Sehr wesentlich dürfte die Bedeutung der extremen Umstimmung sein. Berücksichtigt man, daß Zimmermann bei der Analyse der Harnsteroiden unter Einwirkung eines bloßen Wetterfrontendurchganges unter Umständen eine 50 %ige Erhöhung der Nebennierenrinden- und Sexualhormonausscheidung (C 17 ketosteroide) (das bedeutet eine plötzliche Vermehrung um die Hälfte) registrierte, so dürfen wir — bei Anwendung eines radikalen Klimawechsels — auf analoge Bewegungen im Funktionsbereich des vegetativen Nervensystems mit einiger Berechtigung rechnen. Bedenken wir, welche Erfolge z. B. auch durch die Umstimmung im Hormon

Die Bedeutung des Einflusses der Psyche muß natürlich auch bei einer Verschiebung ins Hochgebirge beachtet werden. Für ein ausgeglichenes, günstiges psychisches Milieu am Ort der Verschiebung ist deshalb besondere Sorge zu tragen. — Rein klimatisch ist es nach unseren Erfahrungen auch wesentlich, daß der Kurort eine möglichst freundliche und gleichmäßige

Witterung aufweist Gegenden mit häufigem Klimawechsel starken Föhn-
schüben usw. dürften nicht sehr geeignet sein.

In der Bundesrepublik stehen in Hohenlagen über 1500 m nur Bergkup-
pen zur Verfügung. Allem Anschein nach kann man bessere therapeutische
Wirkungen erzielen, wenn der 1500 m hoch gelegene Kurort sich in einem
von noch höheren Gebirgszügen umrahmten Gebirgstal befindet. Es gibt
Plätze, die diesen Anforderungen entsprechen: ein hohes Maß von Sonnen-
einstrahlung aufweisen, föhnarm sind und infolge windgeschützter Lage
und Talöffnung nach Süden ein ausgesprochen gleichmäßig mildes Klima
aufweisen. Derartige Plätze finden wir nur außerhalb der deutschen Alpen
vor allem in der Schweiz.

Die Verschiebung in Hohengebiete über 1500 m oder an die See in ent-
sprechenden Fallensehnt uns eine sehr bedeutsame therapeutische Mög-
lichkeit bei dem so schwer ärztlich zu beeinflussenden Leiden der *Neurodermitis*
constitutionalis sine atopica darzustellen. Für besonders wichtig halten
wir es auch, daß man nicht nur bei therapieresistenten Patienten eine moner-
tane und vielfach lang anhaltende Besserung nach genügend langem Aufent-
halt am Hohenklimakurort erzielen kann, sondern daß man darüber hinaus
auch die Möglichkeit besitzt, bei Kranken mit bekannter Saisonabhängig-
keit das Auftreten eines neuen Schubes zu verhindern, indem man den be-
fallenen Kranken rechtzeitig verschiebt.

Die Dauer der Klimakur muß möglichst lang bemessen sein. Sie darf
nie unter 11 Wochen liegen. Dieser Zeitraum erscheint uns noch fast zu
kurz. Wir sehen unsere Aufgabe darin, geeignete Orte für die Klimathera-
pie der *Neurodermitis constitutionalis* ausfindig zu machen und dort die
notwendigen ärztlichen und pflegerischen Bedingungen zu schaffen. Abge-
sehen von therapeutischen Erfolgen, versprechen wir uns auch neue Ergeb-
nisse für die Erforschung der ursächlichen Bedingungen dieser günstigen
Erfolge der Klimabehandlung.

ZUSAMMENFASSUNG

Nur wenige Krankheitsbilder weisen so zahlreiche charakteristische Beson-
derheiten auf wie die *Neurodermitis constitutionalis*. Im Körperbau fällt
das Überwiegen der Leptosomen bzw. Leptosom athletischen auf. Anthro-
pometrisch wurde nachgewiesen, daß rund 61 % überwiegend leptosom,
15,5 % athletisch (normaler europäischer Bevölkerungsdurchschnitt
zusammen nur 40–50 %) waren. — Zugleich ist eine psychische Über-
einstimmung der Träger dieser Krankheit feststellbar (Borelli = Span-
nungscharakter).

Charakteristisch sind die Hautgefäßreaktionen und der vegetative Tonus
(im Bereich des Hautorgans jedenfalls). Untersuchungen von Schuppili
sowie Borelli, Schatz und Kraft haben ergeben, daß durch eine Umstim-
mung des vegetativen Gefäßtonus (außerlich angezeigt durch Normalisie-
rung der Dermographismusreaktionen) zwar nicht in jedem Fall absolute
Erscheinungsfreiheit erreicht werden kann. Doch erwiesen die Versuche z.
B. mit Hydergin und anderen vegetativ wirksamen Pharmaka, daß die

erzielte Tonusumstimmung die Normalreaktion des Hautgefäßsystems bewirkt

Berücksichtigt man daß Zimmermann bei der Analyse der Harnsterioide unter der Einwirkung eines bloßen Wetterfrontendurchganges u U eine 50 % ige Erhöhung das bedeutet eine plotzliche Vermehrung der Nebenmerenrinden und Sexualhormonausscheidung (C 17 Ketosterioide) um die Hälfte registrierte so dürfen wir — bei Anwendung eines radikalen Klimawechsels — auf analoge Bewegungen im Funktionsbereich des vegetativen Nervensystems mit einiger Berechtigung schließen Die Ausschaltung von eventuell existierenden Klimaallergenen und weiteren Faktoren darf man darüber hinaus bei derartigem Klimawechsel vermuten

Nach unseren Erfahrungen bewirkt bei dem konstitutionell relativ gleichartigen Personenkreis der Kranken mit Neurodermitis disseminata eine Höhenkur in über 1 500 m Höhe eine allgemeine Umstimmung und vielfach bei genügend langer Ausdehnung eine längere ruckfallsfreie Zeit als bei Anwendung anderer therapeutischer Maßnahmen beobachtbar ist Diese Umstimmung dürfte dabei zu einer veränderten Reaktionsweise insbesondere des vegetativen Nervensystems führen und ebenfalls wesentlich das psychophysische Zusammenspiel im Gesamtorganismus beeinflussen Wenn auch die konstitutionelle Basis der Neurodermitis disseminata unverändert bleibt so gelingt es doch wenigstens in diesen Fällen mit Hilfe der

RÉSUMÉ

Peu de maladies présentent un tableau de particularités caractéristiques aussi varié que la né rodermite disséminée

On remarque en ce qui concerne leur constitution corporelle chez les malades porteurs de cette maladie une prédominance marquée de leptosomes et de leptosomes athlétiques On rencontre chez ces malades dans leurs caractères anthropométriques 61 p 100 de leptosomes et 15 5 p 100 de leptosomes athlétiques (la moyenne normale étant pour la population de l'Europe de 40 50 p 100) On constate également dans ce groupe de malades une analogie de structure psychique (Borelli caractères sous tension)

Les réactions vasculaires cutanées et celles du tonus neuro végétatif (au niveau des organes cutanés) sont caractéristiques Les expériences de Schuppli et de Borelli Schatz et Kraft ont montré que l'on peut (mais pas dans tous les cas) obtenir une disparition totale des symptômes par une modification du tonus vasculaire cutané Ce changement se traduit par une normalisation du dermatographisme Il a cependant été démontré par des expériences faites avec l'hydergine et d'autres médicaments neuro végétatifs que les modifications du tonus ainsi obtenues influencent les réactions normales du système vasculaire cutané

Si l'on tient compte du fait observé par Zimmermann qu'à la suite d'une simple et courte période de temps orageux une augmentation urinaire de 50 p 100 des stéroïdes se produit (ce qui correspond à une augmentation de moitié de l'élimination normale des hormones surrénaliennes et sexuelles — 17 céstéroïdes —) on peut admettre qu'un traitement par changement radical de climat puisse provoquer des fluctuations analogues dans le domaine fonctionnel du système neuro végétatif. On peut supposer que lors de semblables changements de climat l'activité des allergènes climatiques et aussi d'autres facteurs cesse de s'exercer.

Notre expérience personnelle nous a appris que pour l'ensemble des sujets atteints de neurodermite disséminée et constitutionnellement à sex semblables une cure d'altitude de plus de 1500 mètres amenait en général un renversement du cours de la maladie et que dans les cas de cures assez prolongées il était possible d'obtenir des périodes sans rechutes plus longues que celles que peuvent procurer d'autres méthodes de traitement.

Il est permis de penser que ce renversement de tendance de la maladie amène une modification dans le type même des réactions et plus particulièrement pour celles du système neuro végétatif on peut penser aussi qu'il exerce une action sur l'ensemble psychophysique de l'organisme.

Sans pour cela pouvoir changer la base constitutionnelle de la neurodermite on peut cependant parvenir à rompre le « cercle vicieux » en utilisant en dernier ressort la cure d'altitude.

L'observation méthodique des malades dans les stations d'altitude au point de vue des modifications fonctionnelles apportera peut-être des éléments nouveaux dans le domaine des recherches sur la neurodermite disséminée.

SUMMARY

Only few diseases display such typical and various peculiarities as disseminated neurodermatitis.

From the view point of their bodily constitution one notes among patients suffering from the disease a predominance of leptosomes and athletic leptosomes of leptosomes and 15.5 p 100 for the population of Europe. A psychological concordance in the patients suffering from this disease (Borrelli — Psychological strain).

Skin vascular reactions are typical. The evidence brought by Schappeli and Borrelli, by Scharz and Kraft suggests the possibility of a total disappearance of the symptoms but not in all cases by changes of the vegetative tonus of the skin. This change is reflected by the return to normal of the dermographismus.

Nevertheless experiments carried out with Hydergine and other pharmacological compounds active on the vegetative tonus have brought proof that the changes obtained in the tonus have their influence on the normal reaction of the skin's vascular system.

Considering the findings of Zimmermann who after a simple and short

spell of stormy weather has noted a 50 p 100 increase of the urine steroids (which means a 50 p 100 increase of the elimination of adrenal cortex and sexual hormones — C17 ketosteroids) one may well admit that a treatment consisting in a *radical change of climate* is likely to bring about similar movements in the functional activity of the neuro vegetative system. One may also assume that as such changes of climate occur the climatic allergens and besides other factors lose their aggressive potentialities.

Personal experience has taught us that for the type of patients suffering from disseminated neurodermatitis and showing an almost similar constitution a cure at an altitude above 1500 meters generally brings about a drastic change in the course of the disease and that in the case of long cures one could gain thus longerlasting relapse free periods than what can be achieved with any other treatment.

One may assume that the change of course of the disease modifies the type of reactions particularly in the neuro vegetative system and that its influence is also exerted on the whole psychophysical condition of the organism.

Although the constitutional basis of the neuro dermatitis remains unchanged we can with the altitude treatment in the last instance succeed in breaking through the vicious circle.

The methodical observation of patients in high altitude resorts in regard to their functional changes will perhaps bring new facts in the field of researches on disseminated neurodermatitis.

RESUMEN

■ En pocas enfermedades se observa un conjunto de particularidades características tan variadas como en las neurodermitis.

En lo que respecta a su constitución corporal se observa en los enfermos una marcada predominancia de leptosomas y leptosomas atléticos (61 p 100 y 15.5 p 100) respectivamente siendo la media normal en Europa de 40.50 p 100. Se constata igualmente en estos enfermos una estructura psíquica análoga (Borelli).

Las reacciones vasculares cutáneas y las del tono neurovegetativo (al nivel de los órganos cutáneos) son características. Las experiencias de Schuppli y Borelli, Schatz y Kraft han demostrado que es posible (aunque no en todos los casos) lograr una desaparición total de los síntomas por una modificación del tono vascular cutáneo. Este cambio se traduce en una normalización del dermatografismo. Ha sido demostrado sin embargo en experiencias realizadas con hydergina y otros medicamentos neuro vegetativos que las modificaciones del tono así obtenidas influyen en las reacciones normales del sistema vascular cutáneo.

Si se tiene en cuenta la observación de Zimmermann que luego de un simple y corto período de tiempo tormentoso se produce un aumento de 50 p 100 en los esteroides urinosos puede admitirse que un *tratamiento de cambio radical de clima* llegue a provocar fluctuaciones análogas en el dominio funcional del sistema neuro vegetativo. Puede suponerse que al cambiar de clima dejan de actuar los alérgenos climáticos y otros factores.

Nuestra experiencia nos indica que en los pacientes de neurodermitis diseminada una cura de altitud de mas de 1500 metros produce en general una evolución favorable de la enfermedad y que cuando la cura se prolonga es posible obtener largos periodos sin recidivas mayores que los obtenidos con otros tratamientos. Puede suponerse que se produce una modificación en el tipo mismo de reacciones del sistema neuro vegetativo y del conjunto psicofísico del organismo. Sin que ello llegue a cambiar la base constitucional de la neurodermitis puede no obstante romperse el "circulo vicioso" mediante la cura de altitud.

La observación metódica de los pacientes en las estaciones de altura desde el punto de vista de las modificaciones funcionales aportará sin duda nuevos elementos para las investigaciones sobre la neurodermitis diseminada.

ON THE IMMUNITY IN ATOPIC DERMATITIS

by

R. L. MAYER

(Research Department CIBA Pharmaceutical Products Inc Summit New Jersey)

Most dermatologists and allergists take it for granted that atopic dermatitis is an allergic disease. Only a few years ago it together with other forms of the true eczema was considered to be an autotoxic rather than an allergic dermatosis.

Indeed the case histories of many patients suffering from atopic dermatitis leave little doubt as to the allergic nature of their disease. But aside from these text book cases we encounter quite a number of others in which the allergic origin is not apparent particularly when the causative agent remains unknown even after intensive search.

In spite of all the weight of indications it is not correct to make the generalization that each case of atopic dermatitis is an allergic disease. We find the same situation in other forms of allergies. It is known that practically all typical allergic symptoms such as dermatitis, urticarial wheals, asthma and shock may occur as purely pharmacologic toxic and non allergic reactions produced either by certain primary toxic substances or by the so called histamine releasers and without any association with specific antibodies. It is quite probable that certain symptoms of atopic dermatitis occur likewise as purely toxic reactions simulating an allergic origin and atopic dermatitis may also be caused by the non allergic release of certain endogenous toxic substances. Thus certain substances contained in foods or fibers including simple chemicals can release this unidentified allergotoxin in the same way as for instance 48/80 releases histamine. It is indeed reasonably certain that the typical eruption of atopic dermatitis is not caused by histamine but by some other and as yet unidentified allergotoxin. In general the number of clinical cases in which a histamine releaser simulates a true allergy is not large compared to true allergies and I believe this is also the case with these examples of non allergic atopic dermatitis.

Our whole knowledge of the origin and pathology of atopic dermatitis derives from clinical observations including experimental exploration with various diagnostic skin tests. Although such tests are often positive in

atopic dermatitis they are often nonspecific and thus for diagnostic purposes less reliable than positive reactions in other allergic diseases. Besides skin and passive transfer tests we have virtually no experimental or even semi-experimental data on atopic dermatitis and an analysis of the immunological status of atopic dermatitis must therefore rely on secondary evidence such as the analysis of certain symptoms that are characteristic of atopic dermatitis.

Such symptoms are the paroxysmal pruritus, the skin eruptions alternating with asthma, the fact that the skin of patients with atopic dermatitis shows a surprisingly low degree of unspecific hypersensitivity to non-specific irritants and the predilection of the disease for certain skin areas.

Pruritus is considered by some to be a regular companion of atopic dermatitis but not as the cause of the disease in much the same manner that pruritus regularly accompanies urticaria and anaphylactic shock; pruritus of itself does not produce any of these manifestations. Other allergists and dermatologists consider pruritus as the real primary cause of atopic dermatitis. It is difficult to decide who is closer to the truth since the physio-pathology of pruritus is not clearly understood. But we know that pruritus may be induced by both immunological and non-immunological processes. One regular cause of pruritus is the release of histamine or a histamine-like substance. If the source of histamine is an antigen-antibody reaction then the pruritus is an immunological manifestation. But when a histamine releaser initiates the chain of reactions the ensuing pruritus is a non-allergic, purely toxic reaction. The shock-like paroxysmal attacks of pruritus so characteristic of atopic dermatitis are not necessarily proof of the latter's allergic nature. We know that histamine is released explosively by a non-antigenic releaser such as 48/80 in just the way it is momentarily released by an antigen-antibody reaction.

Consequently all those who regard pruritus as the primary cause distinguish between allergic and non-allergic varieties of atopic dermatitis depending upon whether the pruritus is a consequence of an antigen-antibody reaction or of a non-immunological process or agent such as an external irritant, sweat retention, psychological disturbances, etc.

Sometimes the allergen responsible for atopic dermatitis is well known to the patient. But if he does not know the origin of his disease the allergist can rarely detect the causative agent in spite of suspected positive skin tests. This does not prove, as many investigators imply, that there is no allergen. It only proves in most instances that enough tests were not made.

Sensitizing agents known to produce atopic dermatitis are components of food, silk, wool, animal hair, dander, pollen, microorganisms, etc. It is the general opinion that the active allergens in these natural products or microorganisms are proteins—but this is by no means certain. Among the proteinic allergens, fibrous and globular proteins are apparently equally antigenic. Moreover, these complete antigens, numerous well-defined chemicals of low molecular weight, as for instance paraphenylenediamine, formaldehyde, persulfates, certain alkaloids, etc. are frequent causes of atopic dermatitis.

This is a widely diversified collection of allergens with the most varied chemical and physical properties. In spite of this diversity in the chemical and physical nature of the allergens involved, I believe that certain common

properties of these allergens in addition to certain tendencies of the patient's constitution toward atopic reactivity are necessary to produce atopic dermatitis.

The nature of the *antibody* directly responsible for atopic dermatitis is quite unknown. Positive immediate skin reactions after skin tests with suspected material or positive passive transfer indicate the presence of humoral antibodies in many patients. But it is by no means established that the antibodies revealed by these skin tests are the actual antibodies involved in and responsible for the patient's dermatosis. In numerous instances these humoral antibodies although part of the patient's specific allergy are evidently not responsible for the characteristic skin manifestations of atopic dermatitis rather they are antibodies connected with a concomitant sensitization affecting other reactive sites than those of the dermatitis. They may be parts of the alternating asthma and urticarial vascular reaction which is only one part of the histological picture of atopic dermatitis. As we shall discuss presently it may be possible that positive skin tests of the whealing type are so called non specific positive also in atopic dermatitis. Such unspecific reactivities are regular companions of acute states of hayfever. So far as positive patch tests are concerned we encounter quite peculiar conditions in atopic dermatitis. Whereas in contact dermatitis positive patch test reactions are often expressions of a generalized unspecific non allergic hyper reactivity of the skin but not indications of the presence of specific sessile antibodies unspecific skin reactivity is a rather rare occurrence in atopic dermatitis.

In spite of this very scant knowledge it is interesting to speculate as to what *type of antibody* could be connected with atopic dermatitis. As mentioned above we may gain information from the carriers to which the antigens become attached.

It is known that haptenic antigens require a carrier usually a protein in order to become full antigens. Evidently the chemical nature of this carrier can vary considerably from case to case depending upon how the body is exposed to the hapten and probably also upon the nature of the hapten involved. In another symposium of this Congress I discussed the reasons for believing that the physical properties of the carrier moiety determine the type of antibody and that atopic dermatitis is connected with a special antibody.

According to clinical data and the histological picture atopic dermatitis should be considered not merely a combination of the evanescent and contact type but a special type of sensitization in which the ground substance of the skin is the specific site of sensitization. This is indicated by the hypertrophy of the collagen bundles of the connective tissue which is often considerable in atopic dermatitis and the characteristic changes in the histochemical behavior of the mucoproteins of the connective tissue particularly a depolymerization of the ground substance. The simultaneous hypertrophy of the collagen and the depolymerization of the mucopolysaccharides of the ground substance in atopic dermatitis can be explained by the fact that mucopolysaccharides coat the collagen fibres.

The particular participation of collagen and ground substance suggests the presence in atopic dermatitis of an antibody in the formation of which antigens associated with the polysaccharides of the ground substance play

an important part. Evidently such an antibody would differ from the humoral and sessile antibodies as well.

We know little of the immunological aspects of the combination and in particular the highly characteristic *alternation of atopic dermatitis and asthma* in the same patient. In many instances both manifestations are produced by the same antigen many patients in the fur dyeing industry for instance know from experience that their asthma is caused by the vapors of oxidized *p*-phenylenediamine and their alternating atopic dermatitis by dust of the dye particles. Furthermore many of these patients perpetuate their skin eruptions by continuous external use of their known allergen in order to postpone or prevent the appearance of the alternating asthma which is far more disabling than the dermatosis. A very similar alternation or at least a reciprocal relationship between two different types of sensitizations involving different antibodies is known in experimental sensitizations of guinea pigs with azo antigens in these animals the same chemical first produces an anaphylactic type of hypersensitiveness which is then superseded by the delayed type.

Another well established fact peculiar to atopic dermatitis and which distinguishes this allergy sharply from contact dermatitis has not yet received the attention it deserves namely the *low incidence of unspecific polyvalent hypersensitivity* of patients with atopic dermatitis to *primary skin irritants* which we have already mentioned. The skin of most patients suffering from acute or subacute contact dermatitis or eczema is highly hyperreactive to numerous mostly heterogenous substances unconnected with the specific antigen in these cases the great number of indiscriminately positive patch tests simulate the true antigen. But the skin of patients presenting manifestations of atopic dermatitis has a normal or even an abnormally low unspecific reactivity toward these unconnected substances. We do not know the reasons for this very surprising observation which was first made by J. Jadassohn in particular we do not know whether it has any relations to the specific immunological process. An exploration of this phenomenon should certainly reveal interesting results.

Since similar polyvalent unspecific hypersensitivities of the immediate type exist in the acute states of hay fever and urticaria we may learn for instance whether the low unspecific skin sensitiveness in atopic dermatitis concerns not only the delayed type of reactivity but also the evanescent type. Unspecific reactivity of this evanescent type is sharply increased during the acute state of hay fever we know much less about any such increase in atopic dermatitis.

I mention only briefly the *typical localization* of atopic dermatitis in the flexural parts of the body, without being able to propose any explanation for this unusual predilection.

Contact dermatitis and urticaria asthma and shock have been reproduced in experimental animals many times but we have not yet succeeded in producing atopic dermatitis. Of all recognized allergic processes atopic dermatitis has been explored the least. Only when we are able to study the various phases and conditions of this disease in animals can we find the true answers to the questions which today we have tried to solve with indirect proofs analogies and, to a large extent speculation.

SUMMARY

The author discusses the following clinical pathological and experimental observations which are in agreement with the concept of the allergic origin of atopic dermatitis. The nature of the paroxysmal pruritus which in most cases the immediate consequence of an antigen antibody reaction the nature of the responsible allergens the type of exposure leading to different types of sensitizations the nature of the antibody concerned which is possibly different from both the humoral antibodies of urticaria or serum disease and the sessile antibodies of the delayed type of allergy. Also discussed are the combination and alternation of atopic dermatitis and asthma and the surprisingly low incidence of unspecific polyvalent hypersensitivity in atopic dermatitis.

RÉSUMÉ

L'auteur discute des observations cliniques pathologique et expérimentales en rapport avec la conception de l'origine allergique de l'eczéma diathésique. Ce sont :

- la nature du prurit paroxystique qui est dans la plupart des cas la suite immédiate de la réaction antigène anticorps
- la nature de antigènes responsables
- les différents genres d'exposition provoquant les différents types de sensibilisations
- la nature de l'anticorps impliqué qui est peut être différent des deux types d'anticorps : les anticorps humoraux de l'urticaire et de la maladie du serum et les anticorps sessiles des types d'allergie à réactions différentes

Il est également discuté de la combinaison et de l'alternance de l'eczéma diathésique et de l'asthme et aussi de l'influence étonnamment réduite de l'hypersensibilité non spécifique polyvalente sur l'eczéma diathésique.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor diskutiert klinische pathologische und experimentelle Beobachtungen in Zusammenhang mit der Vorstellung einer allergischen Ursache des Diathese Ekzems. Sie sind :

- die Natur des anfallsweisen Juckens das in den meisten Fällen die unmittelbare Folge der Antigen Antikörper Reaktion ist
- die Natur des zuständigen Antigens
- die verschiedenen Expositionsarten : die verschiedenen Sensibilisierungstypen bedingen
- die Natur des beteiligten Antikörpers der eventuell von anderen Antikörpern zu unterscheiden ist die humoralen Antikörper bei der Urticaria und der Serumkrankheit und die gebundenen Antikörper verschiedener Allergieformen

Weiterhin wird die Verbindung und der Wechsel von Diathese Ekzem und Asthma diskutiert eben so der erstaunlich geringe Einfluss einer nicht spezifischen polyvalenten Ueberempfindlichkeit auf das Diathese Ekzem

RESUMEN

El autor discute las observaciones clinicas patológicas y experimentales que están de acuerdo con el concepto de que la dermatitis atopica es un trastorno alergico. Se refiere a la naturaleza del prurito paroxismal que en la mayoría de los casos es la consecuencia inmediata de la reacción antígeno-anticuerpo a la naturaleza de los alergenos responsables al tipo de exposición que conduce a diferentes tipos de sensibilización a la naturaleza de los anticuerpos posiblemente distintos de los anticuerpos humorales de la urticaria y la enfermedad del suero y de los anticuerpos sesiles de los tipos tardios de alergias. A unisimo se refiere a la simultaneidad y alternancia de la dermatitis atópica y el asma y a la sorprendente pequeña incidencia de hipersensibilidad polivalente inespecifica en la dermatitis atopica.

UNE QUESTION ÉPINEUSE DE NOMENCLATURE
LE SYNDROME ECZÉMA PRURIGO ATOPIQUE
(BESNIER SULZBERGER) DIT DERMATITE ATOPIQUE

par

T E RABELLO

(Clinica Dermatologica e Sifilografica Universidade do Brasil
Rio de Janeiro — Bras 1)

Rien ne peut mieux souligner les divergences auxquelles donne lieu ce point de nomenclature médicale que l'annonce même du thème dans les bulletins de ce Congrès. On nous appelle en effet à l'étude de « l'eczéma diathésique » en langue française mais aussi de l'atopic dermatitis en anglais enfin « endogenes ekzem » en allemand. On dirait déjà une sorte de défi à l'adresse du rapporteur. Ajoutons encore à cette liste les expressions de « neurodermatitis » et de « prurigo Besnier » et nous aurons groupé les dénominations les plus en usage dans ces derniers temps. Et il y en a pas mal d'autres.

Nous ne ferons aucune difficulté pour admettre que chacune d'elles contient une part de vérité et que tout le monde a certainement un peu raison. Cependant toute question de nomenclature se rattachant à un acte de l'intelligence il n'y a d'autre moyen d'en sortir que de discuter tout le sujet sous cet angle. Qu'il me soit permis de rappeler le conseil de Rille lorsqu'il recommande d'avoir toujours « hinter jedem unserer dermatologischen Termine eine morphologische Wirklichkeit hinter jeden Worte ein Begriff ».

Il n'est donc pas surprenant que l'étude de cette question ait été amorcée par le côté clinico-morphologique et qu'ainsi F. Besnier (1) ait pu identifier cet important tableau clinique en 1892.

Déjà à cette époque les lésions caractéristiques étaient décrites comme étant « eczémato-lichémiennes » et subordonnées à une donnée basique fondamentale le *prurit* (selon Besnier premier symptôme et symptôme premier). Et le nom proposé était celui de « prurigo diathésique » à type eczémato-lichémien.

Il est curieux et c'est un fait bien certain que la description inaugurale de Besnier ne trouva pas accès auprès des dermatologues français et que son

nouveau type morbide ne fut aussitôt reconnu en France. Les descriptions admises dans les ouvrages du temps étaient pour le moins assez diffuses ou nettement insuffisantes. Écrivant dans le grand traité en langue française — la *Pratique Dermatologique* — L. Jacquet (2) nous parle d'une façon assez imprécise « des variétés nombreuses des erythèmes infantiles des urticaires des pseudo lichens ou l'une des formes d'eczématisation ou de lichenisation » qui peuvent à son avis composer la physiologie clinique de notre syndrome. Pas un mot sur la topographie si caractéristique des lésions ni sur l'aspect général non moins typique des malades.

Comment s'étonner après cela que des maîtres comme L. Brocq et J. Darier eux-mêmes ne se montrent pas autrement informés sur les exactes caractéristiques et proportions du syndrome isolé par Besnier.

Écrivant en 1908 Darier (3) avoue les incertitudes de sa position. Il écrit « ni la description princeps du créateur de ce type qui en faisant une variante du prurigo de Hebra ni celle de Jacquet et d'autres ne sont suffisantes pour l'individualiser nettement vis à vis du prurigo simple ». Et plus bas en décrivant le prurigo de Hebra Darier nous parle de « ce qu'on a appelé le type français » de cette forme.

Écrivant en 1896 plus tard en 1919 L. Brocq (4) décrit et étudie un cas typique avec ce commentaire « c'est donc un prurigo avec eczématisation et lichenification c'est à dire cette variété de prurigo à laquelle J. Besnier a donné le nom de prurigo de Hebra ». Un peu plus loin il ajoute « et cependant vous n'avez pas sous les yeux le vrai prurigo décrit par Hebra aussi ai-je cru devoir donner à cette variété il y a de longues années le nom de prurigo dit de Hebra variété française » (à remarquer dans ce même texte excellemment présenté comme toujours chez Brocq déjà une anticipation des contributions si intéressantes de Marchionni lorsque l'auteur français nous parle des bienfaits des cures d'altitude « au dessus de 1400 mètres »).

Il faudra arriver à 1913 pour rencontrer les témoignages indépendants et également importants de R. Sabouraud (5) et surtout de C. Rasch (6).

Sabouraud un ancien disciple de Besnier, propose avec Rasch de séparer plus nettement que ne l'avait fait Besnier lui-même ce type morbide du prurigo de Hebra. Rasch étudie trente cas bien observés parmi lesquels cinq compliqués d'asthme et propose le nom de « prurigo Besnier » Sabouraud lui aussi (« prurigo asthme ») nous donne une parfaite description du tableau chez l'enfant et chez l'adulte en anticipant déjà sur la classique description évolutive de Hill et Sulzberger (voyez cependant plus haut au sujet des cures de montagne et que penser lorsque Sabouraud écrit

chose remarquable cette affection m'a paru s'améliorer toujours au bord de la mer »).

C'est beaucoup plus tard en 1925 qu'un disciple de Rasch H. Haxthausen (7) complète l'inventaire des signes cliniques en signalant la curieuse immunité du cuir chevelu (et des cavités aillaires¹⁾) au cours du syndrome la complication fréquente non seulement par l'asthme mais aussi par l'ichtyose vulgaire l'influence nuisible de la lumière solaire en même temps que les tests percutanés permettent à Haxthausen une critique générale des réactions positives obtenues par les auteurs nord-américains dans nos « d'eczémas généralisés » plutôt des faits non diagnostiques de notre eczéma prurigé. Ces cuti-réactions négatives dans les dermatoses

confondues avec le type de Besnier « les neurodermites les autres formes de prurigo les eczemas chroniques » sont correctement interprétées par Haxthausen comme autant de faits cliniques favorables à la séparation de ce type morbide.

Vers 1929-1935 se placent les contributions de A. Civatte, G. Rost et A. Marchionini : sous l'angle pédiatrique le rapport (et le livre) de E. Moro enfin à un point de vue plus général le travail de L. W. Hill et M. B. Sulzberger.

Ces travaux sont à plusieurs points de vue importants tout à la fois par les précisions qu'ils apportent et par la quantité de faits nouveaux signalés.

L'intérêt majeur de l'apport de Civatte (8) ne réside pas seulement dans la description précise de la physionomie générale du prurigo de Besnier mais tout aussi bien dans la nette différenciation histologique dont la formule « lichénification + lésions vésiculo-ulcéreuses de l'eczématisation + et au premier rang lésions de grattage des téguments inflammés » n'a certainement rien de commun avec la lésion dermique profonde du prurigo de Hebra (celui-ci caractérise surtout par l'infiltrat de polynucléaires neutrophiles formant un nodule central éphémère à leucolyse leucocytoclasie).

Avec Rost et Marchionini (9) on se rend compte du caractère vraiment syndromique de notre type morbide : la constitution leptosomique des malades, l'éosinophilie et la lymphocytose, la relative hypoglycémie, l'hypacidité gastrique, les stigmates anamnestiques (hérédité asthme) et — the last not the least — les réponses à des allergènes divers. Les auteurs proposent de réunir tous ces faits sous le nom de « eczéma guide exudatif » en y comprenant aussi bien les formes infantiles précoces que les formes tardives de l'adolescent et de l'adulte.

La position alors adoptée par Moro (10) est assez différente. Lui aussi refuse toute identité entre le syndrome en question et le vrai prurigo infantile (« strophulus ») : il n'admet pas davantage un rapport avec l'érythrodermie type Leiner qu'il rattache à la dermatite séborrhéique (les auteurs allemands ne semblent pas avoir reconnu l'existence de vraies érythrodermies dans le cours de l'eczéma prurigo : cf. à ce sujet les exactes observations de L. W. Hill dont nous parlerons tout à l'heure). Une fois ces résolutions faites, Moro admet à côté du vrai *eczema infantum* c'est-à-dire des formes nettement exsudatives du nourrisson, les formes plus ou moins nettement marquées par la lichénification — neurodermitis (« Juckneurose ») et que nach Beobachtungen von Czerny, Epstein und Neuland im höheren Grade psychisch beeinflussbar ist als anderen Ekzemen.

C'est avec le travail déjà classique de L. W. Hill et M. B. Sulzberger (11) que l'on a pu avoir sous les yeux une description complète du syndrome avec sa phase franchement exsudative papulo-vésiculeuse du nourrisson, signée du point de vue biologique par les réponses nettes et régulières aux atopes alimentaires et assez fréquemment compliquée d'une « tendance séborrhéique assez marquée ». Les premiers de ces auteurs de l'érythrodermie atopique sur séborrhéique et à ce propos remarquons qu'on ne semble pas avoir signalé chez les nourrissons les cas mixtes d'eczéma prurigo + séborrhéique (cf. cependant chez Finkelstein pro Tachau contra) selon notre expérience personnelle ces combinaisons ne sont pas douteuses : nous avons même pu avoir de rares cas chez l'adulte (tout dernièrement chez l'enfant L. W. Hill) (12).

En outre Hill et Sulzberger poursuivent leur minutieuse analyse chez l'enfant puis chez l'adolescent et l'adulte où l'affection commence vers la puberté et ils observent l'importance croissante des atopènes d'ambiance et aussi de certains aliments. Discutant la question terminologique ils proposent le terme de « dermatite atopique » (un terme déjà employé par Sulzberger en 1932) et admettent que « dermatite atopique chronique » ou « eczéma atopique chronique » soient des termes acceptables pour l'affection si on ne desire pas l'appeler « neurodermatitis ».

Jusqu'ici nous nous sommes efforcés de reproduire à grands traits le long et riche manuscrit de Hill et Sulzberger concernant le syndrome atopique, pose déjà comme déchiffrable au seul

point de vue clinico-morphologique.

Aujourd'hui même alors que la question a pu être examinée à fond sous les angles les plus divers depuis l'apprentissage social hispanique (Marchionini) jusqu'à ses aspects de réaction neurovégétative et psychosomatique (M. Obermayer), on peut à bon droit s'étonner que tant d'études exactes n'aient pas pu liquider la persistante et au fond presque académique question de terminologie.

Nous aurons toujours à choisir en médecine entre les désignations d'origine plus ou moins nettement clinico-morphologique et celles calquées sur l'étiopathogénie. La tâche semble tout indiquée de combiner dans le même nom les deux données — clinique et pathogénique. Cependant même limitées par ces données de base il reste au moins deux solutions possibles à la question terminologique.

— ou bien on dira comme le voulait Kreisbich *Prurigo Ekem* (en langue latine ce serait plutôt *eczéma prurigo*) en lui accolant l'épithète étiopathogénique *atopique* pour le distinguer des formes voisines non atopiques.

— ou bien un peu dans le sens indiqué jadis par Jadassohn on réserverait le mot *eczéma* exclusivement pour l'eczéma de contact et toutes les autres formes seraient des « dermatites » (atopique séborrhéique nummulaire).

Ici nous croyons devoir faire mention des idées récemment émises par Pillsbury (1952-1953) (13) car on ne saurait négliger une opinion émanant d'une aussi forte personnalité et du groupe qu'il représente.

Il faut avouer que l'idée que tous syndromes « dermatitiques » sont « essentiellement » similaires est plutôt surprenante car elle nous mènerait à rattacher de nouveau (dans le vieux sens de Hebra) le *lichen simplex chronicus* aux formes d'eczéma. Ce serait un recul vers 1886 lorsque Vidal liquida le débat avec Hebra en montrant — et après lui Brocq — que des lésions de lichenification circonscrite pouvaient exister et durer indéfiniment *secher et non eczématisées* — démonstration que nous pourrions aujourd'hui compléter en reconnaissant avec Sulzberger qu'il n'y a rien là qui ressemble à la vraie forme eczématoïde atopique.

Nous ne croyons pas non plus qu'on puisse accepter de rattacher aux formes d'eczéma la *stasis dermatitis*. Il convient de rappeler non seulement que l'examen général de ces malades est très dissimilaire mais aussi et surtout que l'histologie pathologique est totalement et nettement différente avec des lésions vasculaires qui lui sont propres (cf. les classiques travaux de M. Favre — « Angiodermatite » « Dermite pré-érosive » 1941-1936).

au si bien que notre expérience personnelle — nonobstant le fait certain que l'on puisse avoir de vrais eczemas de contact par substances chimiques ou micro-organismes comme complication de cette forme)

Dans sa présentation d'ailleurs excellente des différentes formes d'eczema Pilisbury fait une étude poussée (factorial analysis « Stokes) des facteurs communs à tous types c'est à dire 1° le prurit 2° la rétention sudorale (on pourrait dire aisthidrosis par opposition à dyshidrosis) 3° l'infection secondaire et 4° l'eczema de contact se ondaire C'est très juste et comme toujours remarquablement bien observé Il faudrait toutefois ne pas oublier le fait fondamental que le prurit et la aisthidro se manifestent bien plus nettement dans notre eczema prurigo que dans un simple eczema de contact (la rétention sudorale joue certainement un rôle dans nombre d'eczemas de contact professionnels et aussi bien dans tout le groupe seborrhoïde)

Il resterait encore à examiner l'idée suivant laquelle la « dermatite atopique » — de même que le *lichen chronicus circumscriptus* — ne serait pas eczéma euse parce qu'exempte primæment de la spongiose intra épidermique

Nous croyons au contraire que le fait de la spongiose à lymphocytes est certainement un fait général et sur ce point nous avons l'appui précieux de Miescher (14) qui confirmant notre expérience personnelle signale qu'il a rencontré ce type de lésion depuis les eczemas de contact jusqu'aux eczemas nummulaires et jusqu'au plus authentique eczéma prurigo atopique (« endogene »)

En vérité l'étude comparée de l'eczema et des autres grandes formes inflammatoires (surtout celles non infectieuses) montre que l'épiderme lorsqu'il est sollicité (du dedans ou du dehors) répond toujours d'accord avec la norme c'est à dire avec eczematisation ce qui ne veut pas dire que des stimuli se faisant sentir au niveau du corps papillaire ne puissent pas eux aussi provoquer de l'eczema comme si une action directe s'exerçait sur l'épithélium susjacent en un mot il existe une unité fonctionnelle entre les deux plans Rappelons que Jadassohn discutant ce point a dit « il faudrait penser en une altération de l'épithélium qui se maintient au dessous des limites de la lésion eczémateuse cliniquement manifeste »

La « dermatite » est ainsi tout au plus potentielle et toujours masquée dans la plupart des formes (non compliquées) d'eczema alors qu'elle apparaît en pleine évidence dans le groupe érythème urticaire (prungos) erythrodermie et dotée d'un caractère négatif dans l'érythème et dans l'urticaire c'est à dire sans comporter de grosses lésions de l'épithélium tandis que de telles lésions sont au contraire présentes et même précoces mais secondaires dans les erythrodermies (cf nos travaux sur la topographie comparée de l'inflammation cutanée et la systématique des eczemas (15 16)

La notion d'un *parenchyme cutané* (Kromayer 1896) proposant l'unité fonctionnelle épiderme + corps papillaire en transcendant la classique discrimination à base embryologique en faveur du critérium fonctionnel (Resonanzboden « Riecke) permet de considérer toutes les formes d'eczéma comme des inflammations à composante parenchymateuse dominante au sein des vraies dermatites interstitielles profondes

Sous ce point de vue l'eczéma prurigo atopique type Besnier Sulzberger

et sa variante non atopique nummulaire sont précisément des faits posés en jalons à la limite des eczemas et de certaines dermatites interstitielles relativement plus profondes

RÉSUMÉ

Nous aurons toujours à choisir en médecine entre les conceptions plus ou moins clinico morphologiques et celles basées sur l'étiologie pathogénique. Il semble tout indiqué de combiner dans le même nom les deux données clinique et pathogénique. Au moins deux solutions restent possibles au point de vue terminologique :

— ou bien on dira comme le voulait Kreibitz *Prurigo Ekzem* (en langue latine ce serait plutôt *eczema prurigo*) en lui accolant l'épithète pathogénique *atopique* pour le distinguer des formes voisines non atopiques

— ou bien un peu dans le sens indiqué jadis par Jadassohn on réserverait le mot *eczema* exclusivement pour l'eczéma de contact et toutes les autres formes seraient des « dermatites » (atopique séborrhéique nummulaire)

La notion d'un *parenchyme cutané* (Kromayer 1896) qui fait état de l'unité fonctionnelle épiderme + corps papillaire en négligeant la classique discrimination à brève embryologique en faveur du critérium fonctionnel (« Resonanzboden » Riecke) permet de comprendre toutes les formes d'eczéma comme des inflammations à composante parenchymateuse dominante au sein des vraies dermatites interstitielles profondes

Sous ce point de vue l'eczéma *prurigo atopique* type Pestre-Sulzberger et sa variante non atopique nummulaire sont précisément des formes cliniques à la limite des eczemas et de certaines dermatites interstitielles relativement plus profondes

SUMMARY

In medicine we shall always have to make a choice between more or less clinico morphological conceptions and other ones based on etiopathogenesis

It seems advisable to put together in the same name these two basic ideas both clinical and pathogenetic

From the terminological point of view at least two solutions are possible

— Whether should we say (after Kreibitz) *Prurigo Ekzem* what in Latin languages would rather be *Ekzema Prurigo* and we should add the pathogenetic appellation *atopic* to distinguish it from other similar non atopic forms

— Or we should following to a certain extent Jadassohn's former indications, only use the term *eczema* for contact eczema and all the other types would be called *dermatitis* (atopic seborrhéoid nummular)

The notion of a *cutaneous parenchyma* (Kromayer 1896) based on the functional unity epidermis + papillary body neglects the classical discrimination based on embryology in favour of the functional criteria of eczema

such as predominating parenchymatic inflammation on the threshold of true penetrating interstitial dermatitis

From this point of view *Atopic Eczema Prurigo* from the Besnier Sulzberger type and its non atopic nummular variety are on the very verge of eczemas and of interstitial dermatitis of a relatively more penetrating species

ZUSAMMENFASSUNG

In der Medizin müssen wir immer zwischen mehr oder weniger klinisch morphologischen oder andererseits also pathogenen Konzeptionen wählen

Es scheint ratsam zu sein diese beiden Grundideen die klinische und pathogene im selben Namen zusammenzufassen

Vom terminologischen Standpunkt aus sind wenigstens 2 Möglichkeiten durchführbar

— Entweder sollen wir (nach Kreibisch) *Prurigo Ekzem* in Latein wäre besser *Eczema Prurigo* sagen und um einen Unterschied zu anderen ähnlichen nicht atopischen Formen treffen zu können den pathologischen Namen *atopic* zufügen

— Oder sollen wir indem wir bis zu einem gewissen Grade die früheren Indikationen von Jadassohn befolgen den Terminus *Eczema* nur für Kontaktekzeme benutzen und all die anderen Typen Dermatosen nennen (atopisch eborrhoeisch nummular)

Der Begriff eines *Autanparenchyms* (Kromayer 1896) der in der funktionellen Einheit Haut + Papillarkörper begründet ist vernachlässigt den klassischen embryologisch bedingten Unterschied zu Gunsten der funktionellen Ekzemenkriterien so wie vorwiegend parenchymatöse Irritationen an der Schwelle zu echten penetrierenden interstitiellen Dermatosen

Von diesem Standpunkt aus liegen *Atopic Eczema Prurigo* vom Besnier Sulzberger Typ und dessen nicht atopische nummular Varietäten an der Grenze von Ekzemen und interstitiellen Dermatosen einer relativ mehr penetrierenden Art

RESUMEN

Siempre habrá lugar a elegir en medicina entre las concepciones más o menos clínico morfológicas y las basadas en la etio patogenia. La más indicado parece combinar en el mismo nombre ambas características. Desde el punto de vista terminológico hay dos soluciones posibles

— o bien decir como quería Kreibisch *Prurigo Ekzem* (en las lenguas latinas sería más vale *eczema prurigo*) agregándole el epíteto *atópico* para distinguirlo de las formas vecinas no *atópicas*

— o bien un poco en el sentido indicado por Jadassohn se reservaría el nombre de *eczema* exclusivamente para el *eczema* de contacto y se designarían las otras formas como *dermatitis* (*atópica eborrhoide numular*)

La noción de un *autanparenquima* (Kromayer 1896) expresa la unidad funcional epidermis + cuerpo papilar sin tener en cuenta la clásica discriminación embriológica y habla en favor de un criterio funcional del *eczema* como una inflamación con un componente *parenchymatoso* dominante

Bajo este punto de vista el *eczema prurigo atópico* tipo Besnier Sulzberger y su variante no atópica numular son precisamente formas clínicas entre los *eczemas* y ciertas *dermatitis intersticiales* relativamente más profundas

BIBLIOGRAPHIE

- 1 BESNIER (F) *Première note et observations préliminaires pour servir d'introduction à l'étude des prurigos diathésiques (dermatites multiformes prurigineuses chroniques exacerbantes et paroxystiques du type du prurigo de Hebra)* Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie 111 634 1892
- 2 JACQUET (L) *Prurigo La Pratique Dermatologique* 4 44 1904
- 3 DARIER (J) *Précis de Dermatologie* 1908
- 4 BROCCQ (L) *Le Prurigo dit de Hebra* Cliniques Dermatologiques 339 1924
- 5 SABOURAUD (R) *Prurigo Asthme* Entretiens dermatologiques 334 1913
- 6 RABCH (C) *Ueber Besniers Prurigo* Verhandl d II Kongr d nordischen Dermat Vereins zu Stockholm 1913 Nord med Arkiv 1913 Abt 2 Anhang Stockholm 1924
- 7 HAYTHAUSFV (H) *Le Prurigo de Besnier* Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie 6 312 1925
- 8 CIVATTE (A) *Formes cliniques et pathogénies des Prurigos* IV Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de Langue française 243 1929
- 9 ROST (G) et MARCIIONINI (A) *Asthma Eksem Asthma Prurigo und Neurodermitis als allergische Hautkrankheiten* Wuerburger Abhandl g d Gesamt gebiet d Med 27 Bd Heft 10 Leipzig 1932
- 10 MORO (E) *Ekzema infantum und Dermatitis seborrhoica* 1932
- 11 HILL (L W) et SULZBERGER (M B) *Evolution of atopic dermatitis* Archives of Dermatology and Syphilology 32 (3) 451 1935
- 12 HILL (L W) *The treatment of Eczema in infants and Children* 1936
- 13 PILLSBURY (D M) *The pathogenesis of eczema* IV The Expanding Publ Health Problem of Eczema 10th International Congress of Dermatology 58 1951 et aussi PILLSBURY (D M) SHELLEY (W B) et KILGIAN (A M) *Dermatology* London 1956
- 14 MIESCHER (G) *Zur Pathogenese des Ekzems* 10th International Congress of Dermatology 91 1952
- 15 RABELLO (F E) *Vistas gerais sobre a Alergia estudada em seu instrumento de escolha — a tela cutânea—* 1^o Congresso Ibero Latino Americano de Dermatologia e Sifilografia 143 1950
- 16 RABELLO (F E) *Conceituação clínico biológica das ecematizações* Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia 29 (1) 33 1954

EXPERIMENTAL BACKGROUND OF SOME ABNORMAL VASCULAR REACTIONS IN ATOPIC DERMATITIS AND SIGNIFICANCES OF SKIN TESTS IN MAN

by

Ake NILZÉN

(Allergy Research Laboratory Karolinska sjukhuset Stockholm Sweden)

There are two main groups of pathophysiologic phenomena presented by cases of atopic dermatitis

- 1 A different dermal response from the normal physical stimuli
- 2 The formation of antibodies

I am here concerned primarily with the stigmata viz white dermographism The sweat retention syndrome—the antibody mechanism—will not be discussed The normal triple response occurring in healthy subjects displays a greater intensity in for example cases of urticaria factitia and where there is an increased basal metabolism

It is known that histamine is liberated by mechanical stimulation and that this substance is involved in the development of the symptoms The liberated histamine dilates the capillaries with a consequent increase in transudation and elicits a local nervous mechanism—the axon reflex (Lewis et Grant) The liberation and elimination of histamine has been demonstrated by estimation in normal skin and in wheals produced by a scratch inflicted with a match The histamine content in the stimulated area is reduced and a time factor is involved (Nilzen) In most cases of atopic dermatitis a red line is generally obtained 15 seconds after the skin has been stimulated and about 10 seconds later a white line appears owing to vasoconstriction No wheal is produced The reaction is thus quite different from that normally produced in the skin by stimuli of this type

The absence of reflex erythema shows that this abnormal reaction also appears after intracutaneous injection of histamine (Lyster et al) Norrkind has shown that in cases of Besnier's prurigo there is no halo after injection of protein antigen Lobitz and Campbell's discovery that intracutaneous injection of acetylcholine produced vasoconstriction in the area of a wheal underlines the difference in the type of reaction in the atopic skin It is interesting to note that acetylcholine administered to cases of atopy produces reflex erythema whereas histamine does not

The measurement of the skin temperature (Lyster et al) has convincingly demonstrated such marked interference with the normal control that it must be ascribed pathogenic significance.

This difference in response is undoubtedly due largely to contractility of the small vessels. Under normal conditions the capillaries do not contract there being no muscular element proximal to the precapillary sphincters (Chambers and Zweifach). The passage of blood through the capillaries is thus dependent entirely on whether or not the precapillary sphincters are contracted. There is, however, a certain tonus in the endothelial cells which may have some significance.

The muscular elements in the precapillaries are very sensitive to biologically active substances such as adrenaline, acetylcholine and histamine. Changes in the electrolyte balance and the pH may influence the muscular activity of the precapillaries.

As already mentioned, various biologically active substances undoubtedly have some part in the capillary activity in dermal processes such as inflammation, mechanical trauma and antigen-antibody reactions. It may be inferred from the results of recent research that weak stimulus of the skin due to mechanical trauma gives rise to vasoconstriction lasting some minutes. This effect is more pronounced in cases of chronic skin diseases such as seborrhoeic dermatitis (Whitfield) (Kierland et al). This vasoconstriction cannot occur in acutely inflamed skin (Whitfield). Rothman points out that the injection of low concentrations of epinephrine into the skin of healthy subjects elicits a response similar to the vasoconstriction due to weak stimulation.

Where the skin is subjected to a more intensive mechanical stimulus, vasodilatation (dermographia rubra) is produced; it is also elicited by thermal and chemical stimuli. This dilatation occurs in the smallest precapillaries that have muscles and is accompanied by a secondary increase in the blood flow through the capillaries also. At the site of this hyperæmic reaction a wheal is produced by the extrusion of plasma through the walls of the dilated minute vessels. The degree of these two effects depends on the intensity of the stimulus.

Many substances eliciting similar responses on intracutaneous injection have the property of liberating histamine.

Acetylcholine is regarded as one of the most important vasodilator metabolites in the skin and for this reason is considered to be one of the substances involved in the release of normal capillary reactions.

What is the experimental evidence that histamine, acetylcholine and epinephrine elicit the normal capillary reactions?

In brief:

Histamine is liberated and eliminated from the areas stimulated. On injection into the skin histamine elicits the triple response. Antihistamines inhibit the triple response to some degree at least. Moreover, the mast cells are degranulated in the stimulated region (Drennan, Asboe-Hansen).

Acetylcholine is liberated likewise by mechanical stimulus of the skin and Dale considers that the substance is responsible for the arteriolar dilatation characteristic of the axon reflex flare. Rothman et al have demonstrated acetylcholine in histamine wheals in man. One type of pharmacologic effect that occurs in the normal skin when acetylcholine is injected intradermally

is the slow appearance of lasting redness. The response increases in diameter as the acetylcholine diffuses into the tissues. Atropine however does not seem to influence this vasodilator effect of acetylcholine to any extent. That this alkaloid is however capable of inhibiting the vasodilator action has been pointed out by Armin et Grant.

If highly diluted epinephrine is injected intradermally a blanching of brief duration is induced as on gentle stroking of the skin.

As regards histamine if the abnormal response in cases of atopic dermatitis is examined in the light of the mechanism of the reaction of healthy persons the following conclusions might be reached.

1. Histamine is not liberated on trauma at least not in such quantities as to be active.

2. Histamine is liberated but either it is inactive or it is inactivated.

3. Histamine is liberated but the tissue is resistant to its action.

4. Histamine is liberated but the tissue reacts abnormally.

There is no doubt at all that in normal subjects histamine is released on mechanical trauma. This is borne out by the experimental results presented in Table I.

TABLE I

Histamine content of the skin of healthy subjects after mechanical stimulation. Excision after 10 minutes

| CASE N | NORMAL SKIN | | STIMULATED SKIN | |
|-----------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Weight mg | Histamine mg | Weight mg | Histamine mg |
| 1 | 67.3 | 18 | 69.8 | 5 |
| 2 | 60.0 | 2 | 59.0 | 12 |
| 3 | 60.7 | 7 | 61.1 | 6 |
| 4 | 61.1 | 7 | 71.6 | 4 |
| 5 | 44.9 | 24 | 67.1 | 13 |
| 6 | 57.6 | 20 | 57.2 | 9 |
| 7 | 47.4 | 7 | 65.6 | 4 |
| 8 | 45.6 | 7 | 58.7 | 4 |
| 9 | 64.6 | 9 | 54.3 | 5 |
| 10 | 45.6 | 5 | 59.3 | 3 |
| 11 | 56.8 | 7 | 69.2 | 4 |
| 12 | 83.5 | 7 | 70.3 | 5 |
| 13 | 51.0 | 10 | 70.3 | 7 |

To ascertain whether histamine is liberated by mechanical stimulation of the skin in cases of atopic dermatitis also skin was excised from regions thus stimulated from regions situated 6-10 mm from the margin of the response elicited by the stimulus and from symmetrical unstimulated areas. The excision was made with a punch and the same punch was used for each operation so as to obtain samples of skin that were roughly equal in area and weight. Xylocaine without epinephrine was used as the local anæsthetic. The histamine was estimated on surviving isolated small intestine of guinea pig according to Code.

In cases of atopic dermatitis there was no reduction in the histamine content if the excision was performed within two to three minutes of stimulation but after 20 minutes an appreciable decrease was found. Even when the histamine content was calculated in terms of dry substance the reduction was appreciable (Table II).

TABLE II

Histamine content of the skin of subjects with atopic dermatitis

| CASE | EXCISION OF THE SKIN min | UNSTIMULATED SKIN | | STIMULATED SKIN | | SYMMETRICAL UNSTIMULATED SKIN | |
|------|-----------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|
| | | Weight mg | Histamine microg | Weight mg | Histamine microg | Weight mg | Histamine microg |
| MBF | 23 | 37.6 | 23 | 32.0 | 23 | 36.4 | 20 |
| CM I | 23 | 25.4 | 33 | 31.6 | 33 | 28.2 | 34 |
| BGS | 23 | 25.2 | 12 | 24.6 | 20 | 26.4 | 16 |
| BGS | 20 | 32.0 | 15 | 31.2 | 12 | 30.8 | 16 |
| IJ | 10 | 35.2 | 27 | 45.0 | 13 | 38.8 | 29 |
| MBF | 20 | 26.8 | 15 | 24.2 | 9 | 26.0 | 15 |
| IB | 20 | 34.6 | 13 | 35.0 | 9 | 30.6 | 13 |
| BH | 20 | 30.8 | 38 | 32.2 | 18 | 33.2 | 34 |
| PAP | 20 | 26.0 | 30 | 27.2 | 14 | 25.8 | 28 |

From Table II it will be seen that the histamine content of the skin in patients with atopic dermatitis is higher than normal—a result that may be ascribed to the inflammatory reaction.

It is known that tissue histamine occurs chiefly in the mast cells. To judge from several reports of studies on this subject this can probably be accepted as a fact. To ascertain whether degranulation of the mast cells occurs in skin that has been subjected to mechanical trauma I stained a number of histologic specimens by Sylven's method. That degranulation occurred is indisputable and in some cases the effect was extremely pronounced. It was detected in specimens taken within two to three minutes of stimulation. This bears out the findings in the above histamine experiments. The results of further studies on the mast cells in cases of atopic dermatitis will be published in due course. It is unlikely that the released histamine is inactive nor does it appear to have been inactivated. Skin from persons with atopic dermatitis seemed not to inactivate histamine *in vitro*. In such a study I have used a method described by Granroth et Nilzen. It is evident that histamine is not inactivated since wheals are produced on injection of this substance.

The third possibility—that histamine is liberated but that the tissue is resistant to its action—is hardly acceptable for a number of reasons. For instance vasoconstriction and wheals are elicited by various stimuli so that the organ cannot be regarded as resistant.

The fourth possibility is more likely. The experiments have not produced entirely convincing results however especially those tests in which the vascular mechanism was subjected to the action of various drugs.

An abnormal liberation of epinephrine and acetylcholine may be con-

dered as one of the most likely possibilities. Injection of epinephrine into the skin of atopic dermatitis cases produces no abnormal response but it is a known fact that in such cases the administration of acetylcholine produces a slowly spreading vasoconstriction—a delayed blanch (Lobitz and Campbell). Acetylcholine is therefore strongly suspected as a factor eliciting the abnormal vascular reactions. Whether the epinephrine effect is involved in the acetylcholine action or whether this action is an abnormal phenomenon of the capillary system is still obscure.

To judge from the results of several studies it is unlikely that hormonal influences have any determining role in these vascular reactions for instance hydrocortisone has no decisive effect on the immediate vascular reaction in the skin (Rajka 1958).

During 1956-57 Adams Ray and Nordenstam published some studies in which previously unknown cell systems were demonstrated in the dermal vessels. These cells contain chromaffin granules and are generally located near capillaries.

The second part of this lecture deals with the importance of skin tests and I have chosen to discuss the wheal reaction in atopic dermatitis. I cannot mention all the authors who over the years have treated this subject. If in clinical work one wishes to discover whether the wheal reaction is of significance in a disease it is not enough to perform a scratch test and then ask the patient whether symptoms have been obtained with one substance or another that has elicited a positive reaction. The procedure to be followed will be of the following nature:

- 1 Case history
- 2 Intracutaneous (scratch) test with reliable biologically standardized extract
- 3 Provocation or exposure test
- 4 Elimination observation
- 5 Specific anti-allergic treatment observation

I have selected 24 cases of atopic dermatitis who gave a strong wheal reaction (+++) and I performed observations and treatment according to the following plan:

| | ANTIGEN | CASE HISTORY | PROVOCATION EXPOSITION | EFFECT OF SPECIFIC TREATMENT | OTHER TREATMENT |
|-----------|---------------|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Group I | Animal dander | Positive 6 Negative 4 | Positive 8 Negative 2 | Good 4 None 6 | Local 9 None 1 |
| Group II | Food | Positive 1 Negative 5 | Positive 4 ^b Negative 2 | Good 0 None 3 | Local 1 None 0 |
| Group III | Pollen | Positive 6 Negative 2 | Positive 4 ^b Negative 4 | Good 6 None 2 | Local 4 None 6 |

Inhibition of all reactions to pollen selected in observation
 Inhibition of food desensitization in observation
 Inhibition and observation

None of these cases reacted with asthma after inhalation of extract or after contact with animals. The positive provocation test was read on the skin: the irritation increased; there was manifest increase in erythema and oedema generally in the area of the skin already involved at the time of the test. Controls with inhalation of dilutant alone were performed. The increased activity of the skin appeared 1-6 hours following inhalation. On exposure the symptoms appeared within one hour. The two patients in question were however extremely sensitive to animals. The pollen sensitive patients all presented increased reactions or reactions only during the pollen season. The specific treatment was in most cases performed at the hospital with allergen injection every second hour and when the maximum dose had been given one injection every 3-4 weeks for at least one year and usually for three.

I would point out that these 24 patients were selected from more than one thousand cases of atopic dermatitis tested at my laboratory. I chose them because they had been carefully followed in order to show that testing and specific treatment can be of value.

Have these patients now recovered completely? Six of the pollensensitive cases have done so, but they may display a flare of eczema on close contact with pollen. Of the patients who were sensitive to animals, none recovered from their dermatitis, but they could have contact with animals without reaction. It would seem that the flexural skin is the shock organ of these patients as responses may be elicited there by systemic administration of antigen. The typical prurigo picture is not evident after a provocation but prolonged contact with specific antigens however elicit skin eruptions of classic type. Whether this occurs secondarily to scratching or not is difficult to decide, but to judge from the conclusions of Rostenberg and others this is conceivable. In my own opinion the antigen-antibody reaction releases biologic substances, thus giving rise in the shock organ to changes typical of the organ in question: for instance for the epidermis cutis urticaria or dermatitis; for the subcutis vascular impairment; for the lungs asthma or infiltrations; in the nose rhinitis. It must be borne in mind however that it need not be a question only of antigen-antibody reaction due to allergen of the food and pollen types; infections too are an important factor. Physical and other stimuli may also elicit typical allergic symptoms in the various shock organs.

I will not pretend that atopic dermatitis—to say nothing of other allergic reactions of the atopic type—is due entirely to an antigen-antibody reaction; for then the morbid condition would be too simple, but there are cases in which an antigen is playing so important a part in eliciting the symptom that it must be eliminated by one means or another. I am in agreement with Rostenberg who writes: "I have yet to see one case in which I was convinced that a given protein allergen played a causal role." But this is far from implying a rejection of the role of the allergen as the producer of the symptom. I am therefore continuing to examine these cases from the allergen aspect, and I believe I can make good use of this in the treatment of atopic patients.

SUMMARY

The author discusses the signification of histamine and histamine liberation in the axon reflex. He mentions that various biologically active substances have some part in the capillary activity in dermal processes such as inflammation, mechanical trauma and antigen antibody reactions. In the light of the research work up to this date he tries to explain the abnormal skin reaction after mechanical trauma in the skin of atopic patients. The importance of histamine, acetylcholine and epinephrine in the skin reactions in atopic patients is discussed in detail.

The author discusses also the importance of the immediate wheal reaction in atopic dermatitis. He points out that in some cases the value of the skintesting is placed beyond doubt. The author ends his lecture with the following words: "I will not pretend that atopic dermatitis—to say nothing of other allergic reactions of the atopic type—is due entirely to an antigen antibody reaction for then the morbid condition would be too simple but there are cases in which an antigen is playing so important a part in eliciting so the symptom that it must be eliminated by one means or another. I am in agreement with Rostenberg who writes: 'I have yet to see one case in which I was convinced that a given protein allergen played a causal role.' But this is far from implying a rejection on the role of the allergen as the producer of the symptom. I am therefore continuing to examine these cases from the allergen aspect and I believe I can make good use of this in the treatment of atopic patients."

RÉSUMÉ

L'auteur discute du rôle joué dans le réflexe d'axone par l'histamine et par sa libération.

Il énumère les différentes substances biologiques actives exerçant une influence sur l'activité capillaire au cours des processus cutanés tels que l'inflammation, les lésions mécaniques et les réactions antigènes anticorps.

À la lumière des résultats des recherches faites à ce jour, il tente d'expliquer les réactions cutanées anormales survenant chez les sujets atteints d'eczéma diathésique à la suite de lésions mécaniques. L'importance pour les réactions cutanées de l'histamine, de l'acétylcholine et de l'adrénaline chez les sujets « atopiques » est discutée.

L'auteur étudie aussi la réaction ortiée immédiate dans l'eczéma diathésique. Il indique que dans certains cas la signification des tests cutanés est incontestable.

L'auteur conclut en ces termes: « Je ne soutiendrai pas que l'eczéma diathésique sans parler des autres réactions allergiques soit entièrement imputable à une réaction anticorps antigène. Ce serait là une manière simpliste de considérer la maladie mais il est des cas où l'antigène joue un rôle si important comme responsable des manifestations pathologiques qu'il importe de parvenir à l'éliminer d'une manière ou d'une autre ».

Je suis d'accord avec Rostenberg quand il dit: « Il me reste encore à rencontrer un seul cas pour lequel je pourrais être convaincu du rôle déterminant

Joue par un allergène protéinique connu » Mais cela n'implique pas l'ordon de la négation du rôle de l'allergène en tant que responsable des symptômes pathologiques

C'est pourquoi je poursuis l'examen de trois sujets du point de vue de l'action exercée par l'allergène et pense pouvoir tirer de ces observations les enseignements utiles pour le traitement des malades « atopiques »

ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor diskutiert die Bedeutung von Histamin und der Histamin freisetzung in den Axon Reflexen. Er glaubt dass verschiedene biologisch aktive Substanzen einen gewissen Einfluss auf die Kapillartätigkeit bei Hautprozessen wie Inflammation mechanischen Trauma und Antikörper Antigen Reaktionen ausüben. Mit den bisher zur Verfügung stehenden Forschungsergebnissen versucht er die abnormale Hautreaktion nach einem mechanischen Trauma in der Haut atopischer Patienten zu erklären. Die Wichtigkeit von Histamin Acetylcholin und Epinephrin für die Hautreaktionen atopischer Patienten wird im Detail diskutiert.

Der Autor diskutiert auch die Wichtigkeit der unmittelbaren Urtikaria reaktion bei atopischer Dermatitis. Er stellt fest dass in manchen Fällen der Wert des Hauttestes über jeden Zweifel erhaben ist. Der Autor endet seinen Vortrag mit den folgenden Worten: Ich will nicht behaupten dass die atopische Dermatitis — von anderen Allergie Reaktionen des Atopie Typus ganz zu schweigen — nur von der Antikörper Antigen Reaktion abhängt, denn da wären die Krankheitsbedingungen zu einfach, aber es gibt Fälle in welchen das Antigen beim Hervorrufen der Symptome eine solche wichtige Rolle spielt dass es auf irgend eine Weise entfernt werden muss. Ich stimme mit Rostenberg überein der schreibt: Ich muss erst einen Fall sehen bei welchen ich überzeugt bin dass ein bekanntes Proteinallergen die auslösende Hauptursache darstellt. Aber ich bin weit davon entfernt die Rolle des Antigens als Symptomerzeuger vollkommen zu verwerfen. Ich setze daher weiter darin fort diese Fälle vom Allergen Standpunkt aus zu untersuchen und ich glaube ich kann davon bei der Behandlung atopischer Patienten guten Gebrauch machen.

RESUMEN

El autor discute la significación de la histamina y de la liberación de histamina en el reflejo axónico. Menciona que varias sustancias biológicamente activas desempeñan un papel en los procesos capilares cutáneos tales como la inflamación traumatismos y reacciones antígeno anticuerpo y trata de explicar a la luz de los conocimientos actuales la reacción cutánea anormal producida por trauma mecánico en la piel en pacientes atópicos. Trata en detalle el papel de la histamina acetilcolina y epinefrina.

El autor se refiere asimismo a la importancia de la reacción inmediata en la dermatitis atópica e indica que en algunos casos el valor de la testificación está fuera de toda duda. Termina su exposición con las siguientes palabras: No pretendo decir que la dermatitis atópica — para no citar

otras manifestaciones alérgicas atópicas—se debe enteramente a una reacción antígeno anticuerpo lo cual sería una condición mórbida muy simple pero hay casos en que un antígeno juega un papel tan importante que debe ser eliminado de una manera u otra. Estoy de acuerdo con Rostenberg que dice tengo toda la que encontrar un caso en el cual pueda estar convencido que un antígeno proteico desempeña un papel causal lo cual está lejos de excluir la posibilidad de que el alérgeno produzca los síntomas. Continuo por lo tanto a examinar todos los casos desde el punto de vista alérgico y creo que ello puede resultar de gran utilidad en el tratamiento de las dermatitis atópicas.

REFERENCES

- 1 ADAMS RAY (J) and NORDENSTAM (H) *Lyon Chirurgica* 1956 (Vol. memorial du Professeur René Leriche)
- 2 ARMIN (J) and GRANT (R. T.) *J. Physiol.* 1953 121 523
- 3 ASBOE HANSEN *Acta Dermat. Ven.* 1950 30 338
- 4 CHAMBERS (R.) and ZWEIFACH (B. W.) *Am. J. Anat.* 1944 75 173
- 5 DALE (H. H.) *Brit. Med. J.* 1934 1 835
- 6 DRENNAN (J. M.) *J. Path. and Bact.* 1951 63 523
- 7 EYTER (W. H.) Jr, GRACE (M.), ROTH and MERLAND (R. R.) *J. Invest. Dermat.* 1952 18 37
- 8 GRANROTH (T.) and NILZÉN (A.) *Acta Physiol. Scand.* 1948 15 188
- 9 LEWIS (Th.) and GRANT (R.) *H. art.* 1926 23 219
- 10 LOBITZ (W. C.) J. and CAMPBELL (C. J.) *Arch. Dermat. et Syph.* 1953 67 575
- 11 NILZÉN (A.) *Acta Dermat. Ven. Suppl.* 17 1947
- 12 NORDENSTAM (H.) and ADAMS RAY (J.) *Zeitschr. f. Zellforschung* 1957 45 435
- 13 NORRLUND (R.) *Acta Dermat. Ven. Suppl.* 13 1946
- 14 RAJKA (G. Jr) *Acta Dermat. Ven.* (sous presse)
- 15 ROSTENBERG (A. Jr) *Atopic Dermatitis* Philadelphia 1955
- 16 ROTHMAN (S.) *Psychosen* 1945 7 90
- 17 ROTHMAN (S.) and COOM (J. M.) *J. Invest. Dermat.* 1949 3 99
- 18 SYLVÉN (B.) *Acta Chir. Scand. Suppl.* 66 1941
- 19 WHITFIELD (A.) *Brit. J. Dermat.* 1938 50 71

CLINICAL ASPECTS AND SKIN TESTS WITH VARIOUS GROUPS OF ALLERGENS INCLUDING THE ALLERGY TO INFECTIOUS AGENTS

by

Poul H. NEXMAND

(Department of Dermatology Rigshospitalet Copenhagen Denmark)

When discussing the clinical aspects and the role of allergic mechanisms in atopic dermatitis we must remember 1° that it is a disease in which multiple factors act in combination 2° that there is a high degree of uncertainty regarding the importance of the many trigger factors which the patients and the physicians find as causing the attacks 3° that it may be dangerous for the future research on atopic dermatitis if our attention becomes fixed on *one* factor in the etiologic complex

In other words, it is important to be aware of the many trigger factors which are uncertain and 3° that a narrow view upon atopic dermatitis as a purely allergic disease may lead to misconceptions in our approaches regarding the etiology and to mistakes and disappointment in the management of the disease

It is a matter of fact that many of these patients give positive reactions by skin tests with protein allergens—and often multiple reactions

The frequency of positive skin reactions in the many reports on larger patient materials varies rather much. This cannot surprise when we consider that the frequency must depend upon technique upon the number of allergens employed upon the method of reading and evaluation of the reactions and also upon the age distribution within the patient materials

In my own investigations (1) I found positive skin reactions in approximately 10 p. 100 of the patients from 1 to 5 years of age and in approximately 50 p. 100 of the patients over 5 years of age. It should be added that these figures are found by scratch technique

Whatever technique we use the essential question concerning the skin tests will be: Do we find any conformity between the positive reactions and the clinical symptoms?

If we find conformity three new questions will arise 1° Can the allergens found by skin testing be the sole cause of the skin disease? Considering the many other trigger factors which act in atopic dermatitis the answer

to my opinion must be No! 2° Does the skin condition disappear or improve when the suspected allergens are removed from the patient or the patient is removed from the allergens? This question is very difficult to answer because of the fluctuating course of the disease. After 15 years studying of atopic dermatitis I must say that I have never seen a case in which I was convinced that such procedures caused a permanent disappearance of the symptoms. Sometimes however I found that it was followed by a temporary improvement. 3° Can the allergens found by skin testing cause unquestionable exacerbations of the skin symptoms when the patient is exposed to these allergens? To my own experience Yes! — the itching may be aggravated but not very frequently and not regularly.

The two main groups of allergens under consideration are *inhalants* and *food allergens*.

INHALANTS

Considering this subject we must be aware of the frequent association of atopic dermatitis with asthma and hay fever. We must realize that the positive cutaneous reactions to inhalants may very well be of clinical importance for the respiratory symptoms but of no value for the skin condition.

1 ALLERGY TO POLLEN — In my own examinations of patients with pollen allergy I found that 50 p 100 improved positively to skin tests. These patients became worse. The patients who became worse during the pollen season again could be divided in two groups. A Patients with aggravation of the skin condition (50 p 100). B Patients with exacerbation of the skin symptoms, i.e. with attacks of hay fever (50 p 100).

Therefore to my opinion in some of the patients with positive reactions to grass pollen there is clinical evidence that the pollen allergy may explain some of the fluctuations in the disease.

I should like to stress that the reactions to grass pollen in my hands always have been of the strongest type and that I do not remember to have seen false positive reactions to pollen extracts.

Whereas pollen allergy in hay fever can be considered to be of definite clinical significance in atopic dermatitis it can only be regarded as a single link in a chain of several etiologic factors.

2 ALLERGY TO MOLDS — The problems of mold allergy have especially been investigated by Feinberg (2) who also investigated the occurrence of mold allergy in atopic dermatitis. He found that patients with mold allergy sometimes suffered a flare up in what he called a "mold season" and he observed some patients with flare up during a strong wind resulting in a high number of mold spores in the air.

As to the frequency of positive skin reactions with mold extract we must recognize that compared with the tremendous wealth of mold species those employed in skin testing will always be extremely small in number.

In my own investigations on mold allergy I found that approximately 10 p 100 of the patients reacted positively to skin tests with extracts of the most common molds (especially *Penicillium*, *Cladosporium*, *Trichotecum* and *Aspergillus*). I tried to compare the occurrence of these reactions with

the frequency of such living conditions which supposedly were favourable to growth of molds e.g. low sunless apartments dark rooms with damp wallpapers damp cellars under the apartments and houses in lowland areas with a high humidity in the air. The frequency of positive reactions to molds however was approximately the same in patients living under such damp conditions as in patients living in dry houses.

On the other hand many patients have told me that their skin condition improved by change from a damp to a dry environment and that they became worse on returning to damp surroundings.

I am sure that all patients with atopic dermatitis do better under dry living conditions with a low humidity in the air but it is uncertain whether this beneficial influence of dry surroundings has anything to do with avoidance of molds.

3 ALLERGY TO HOUSE DUST — The question of the significance of allergy to house dust is a matter of much controversy. Most allergists claim that it is an important etiologic factor in asthma and they base their statements upon skin tests exposure tests by results obtained from specific desensitization and by improvement by use of allergen free rooms.

The significance of house dust allergy in atopic dermatitis is much more difficult to evaluate. Almost all patients with atopic dermatitis will improve under hospitalization under vacation or other forms of environmental change and almost all of them will suffer a relapse when they return to their original environment. When we consider the high number of patients who improve by change of environment the frequency of positive reactions to dust extracts is surprisingly small. In this respect I should like to mention that I have observed more false positive reactions with extracts of dust than with other inhalants and that real positive reactions only occurred in patients who suffered from both asthma and atopic dermatitis.

Furthermore I have never seen a patient with atopic dermatitis and asthma in which specific desensitization with extracts of house dust has influenced the skin condition—although it was said to have improved the asthma.

Very often patients with atopic dermatitis and asthma must leave their occupation because their work is dusty but to my experience they always leave on account of their respiratory symptoms. When they have left the dusty work their asthmatic attacks may stop whereas their skin disease is not influenced.

4 ALLERGY TO EPIDERMAL ALLERGENS — In several patients with atopic dermatitis positive cutaneous reactions are obtained with allergens from domestic animals like horse dander horse hair dog hair cow hair cat hair and feathers.

The frequency of reactions to cat hair is rather high and it is remarkable how rarely we find clinical evidence of hypersensitiveness. In our department we have several times tried to give patients with strong positive skin reactions a living cat in their beds without aggravation of the skin symptoms.

As to the hypersensitiveness to horse dander and horse hair there is more clinical evidence of its significance. Some of these patients suffer a flare up of the itching when there is a high content of horse allergen in the air e.g. in circus when riding a horse or when working in horse stables. For farmers with atopic dermatitis this form of allergy may sometimes be an occupational problem.

Hypersensitiveness to feathers which is claimed to be of so great importance for asthma has in my own cases never been confirmed clinically. For example I have never seen a patient whose skin disease became worse when we replaced a pillow containing kapok by a pillow containing feathers although the patient might have attacks of asthma.

FOOD ALLERGY

Food allergy has been credited with much importance as an etiological factor chiefly based upon positive skin tests.

Although it is rarely that I have found conformity between the positive skin reactions to food allergens and the clinical trial I will not go so far as Cooke (3) who says that he has never observed an exacerbation of atopic dermatitis from ingestion of that foodstuff which gave an immediate wheal reaction. Especially I have seen some of the most severe allergic symptoms in patients with positive skin reactions to fish. When these patients eat fish they may have generalized itching, edema of the lips and the tongue and severe attacks of asthma.

In other cases of food allergy as proved by skin testing it is extremely seldom to find conformity between the skin tests and the patients own experiences. The patients may give a lot of positive skin reactions to food allergens but they have never themselves experienced any troubles by eating these special foods. Conversely many patients will give information that they cannot tolerate special foods but skin tests turn out to be negative.

In this connection I should like to say that I completely agree with Rostenberg jr (4) when he says that he is convinced that many individuals with this disease have iatrogenic allergies to foods; it is that the knowledge of their hypersensitiveness is implanted in them by the physicians. Very often when taking the story of such a patient he will mention that he cannot tolerate certain foods. But by inquiring about the source of his allergic knowledge he will merely answer "The doctor told me", and a clinical trial will reveal that there is no food allergy at all.

only certain dishes prepared with eggs (especially soft boiled eggs) : allergic symptoms in her child

Naturally it is important for our patients to avoid acute exacerbations but I have never observed that dietetic measures with avoidance of special foods influenced the chronic course of the disease neither when such measures were instituted by myself or by others. And I have never observed any delay in the progressive improvement in hospitalized patients even though they received unrestricted diets all the time.

BACTERIAL ALLERGY

The statements in the literature concerning the influence of infections on the course of atopic dermatitis are contradictory. Some authors found that infectious diseases improved the skin condition and other reported that infections are accompanied by flare ups.

The most thorough investigations in this field were made by Norrlind (5) who reported exacerbation of the skin symptoms in 39 p. 100 of his patients in conjunction with infections in the respiratory system. Most of his patients reacted positively to intracutaneous tests with bacterial allergens.

My own experience on this subject is very limited. Some of my patients have reported aggravation in conjunction with common cold and a few also in conjunction with other infectious diseases. On no occasion did I see any improvement of the skin condition during the course of infectious diseases.

In ten patients who suffered a flare up of the skin symptoms during common cold, influenza and sore throats I performed cutaneous tests with extracts made by cultivation of bacteria from the throats. By scratch technic I never found a positive reaction. By intracutaneous technic however I sometimes found wheals which exceeded the size of the initial papule and the control papule but these reactions were always of the sluggish type i. e. they developed very slowly and they did not reveal the characteristics of really positive reactions.

Some authors have reported that focal infections might play a role in atopic dermatitis. These statements are based upon the therapeutic results by removal of the foci of infections. I think that the fluctuating course of the disease makes it very difficult—not to say impossible—to attach any importance to the clinical significance of this kind of infections.

Because of my own limited experience in this field I must cling to the great allergists and would like to quote Feinberg (2) who says: "At present only a conservative and guarded view can be taken of the entire subject of bacterial hypersensitiveness." This was written in 1946 and although there has been done much experimental work since that time I think that his words have the same validity in 1958.

Summarizing I must say that I have never found any conclusive proof that a single allergen or a special group of allergens can be considered as the sole cause of atopic dermatitis and nor I have found conclusive proof that exposure to the allergens named or avoidance of these allergens can definitely influence the chronic course of the disease.

It is a matter of fact however that most of the patients with atopic dermatitis do react positively to various groups of allergens and often to multiple allergens but if we are to be honest in our studies we must recognize that we have overwhelming difficulties in bringing the clinical aspects into agreement with the positive and negative skin tests.

According to Hellerstrom (6) the high frequency of positive cutaneous reactions signifies that patients with atopic dermatitis are sensitization machines always ready to be sensitized to new allergens the amount and nature of which we do not know and cannot prove in many of the patients—neither by skin tests nor by clinical trials.

In closing I should like to mention the possibility of sensitization to substances from the patients own skin. Such substances may derive from the dander from the sweat or from other of the structures associated to the skin. Simon (7) has demonstrated that human dander often produces positive reactions in individuals with atopic dermatitis. I have been able to confirm his results (1) but in most cases it is only possible to elicit the reactions by patch tests or by scratch patch tests and the reactions are of another character than the acute whealing reactions and the patch test reactions of contact type.

In this connection it should be remembered that patients with atopic dermatitis often have an ichthyotic or at least a very dry skin. According to Rothman (8) the main physiologic disturbance in ichthyosis is an inhibition of the normal shedding. The horny layers of epidermis do not separate into single cells but is piled up so that the horny layer becomes several times thicker and more compact than normal.

If in patients with atopic dermatitis there is an inhibition of the normal shedding with consequent thickening of the horny layer and if the patients are allergic to protein allergens in their own horny layer we may reach the concept—although at present merely speculative—that the persistent scratching continuously will bring about a production of allergens which steadily will elicit numerous reactions in the skin of the type described by Simon (7) in his scratch patch tests with human dander.

This concept could very well be combined with Sulzberger's theories concerning the sweat retention syndrome as an essential factor in the pathogenesis of the disease (9).

If this concept should prove to be correct we might have a pathway for explanation of the favourable effect of tar with its correcting action upon abnormalities in keratinization and the favourable effect of prevention of scratching.

SUMMARY

The article discusses the frequency of positive reactions by skin tests with protein allergens in patients with atopic dermatitis and the occurrence of conformity between these reactions and the clinical symptoms.

In patients allergic to grass pollen there is some clinical evidence that pollen allergy may explain some of the fluctuations in the disease.

Although many patients give positive reactions to skin tests with mold extracts and improve under dry living conditions the connection between mold allergy and the beneficial influence of dry surroundings is uncertain.

Allergy to dust may play an important role for the frequent asthmatic attacks in patients with atopic dermatitis but it cannot be proved to be of clinical significance for the skin condition.

Conformity between the positive skin reactions to epidermal allergens from domestic animals and aggravation of the skin symptoms when the patients are exposed to these allergens can only be found in a few patients with allergy to horse dander.

Among food allergies allergy to fish may — although rarely — be the cause of severe aggravations of the itching. Otherwise the clinical signi-

ficance of food allergy seems to be somewhat exaggerated and — especially — dietetic measures cannot influence the chronic course of the disease

At last the possibility of sensitization to substances from the patients own skin is discussed

RÉSUMÉ

L'auteur discute dans ce travail de la fréquence des réactions positives des tests cutanés pratiqués avec des allergènes protéiniques chez des malades atteints d'eczéma diathésique et de leur concordance avec les symptômes cliniques

Certaines données cliniques permettent de penser que l'allergie due aux pollens peut expliquer certaines phases de l'évolution de la maladie

Bien que beaucoup de ces malades réagissent positivement aux tests cutanés pratiqués avec des extraits de moisissures et que leur état s'améliore lorsqu'ils vivent dans une atmosphère plus sèche les rapports entre l'allergie aux moisissures et l'influence d'une ambiance sèche ne sont pas établis

L'allergie à la poussière peut avoir une influence importante sur la fréquence des crises asthmatiques des malades atteints d'eczéma diathésique mais il ne peut être prouvé qu'elle ait une importance clinique directe sur l'affection cutanée

La concordance entre les réactions cutanées aux phanères d'animaux domestiques et l'aggravation des symptômes cutanés lors de l'exposition du malade à ces allergènes ne se rencontre que chez quelques sujets allergiques aux squames de cheval

Parmi les allergies alimentaires l'allergie au poisson peut bien que rarement provoquer une aggravation sérieuse du prurit D'autre part la signification clinique des allergies alimentaires semble quelque peu exagérée et il ne semble pas plus particulièrement que les régimes puissent influencer le cours chronique de la maladie

L'influence des infections sur l'eczéma diathésique est douteuse et les réactions cutanées aux allergènes bactériens ont loin d'être certaines Il faut pour ces raisons avoir une opinion réservée sur l'hypersensibilisation bactérienne

Pour terminer les possibilités de sensibilisation par des substances produites par la peau même du malade sont discutées

ZUSAMMENFASSUNG

Der Beitrag behandelt die Häufigkeit von positiven Reaktionen von Hauttests mit Protein Allergenen bei Patienten mit atopischer Dermatitis und das Vorkommen einer Übereinstimmung zwischen diesen Reaktionen und den klinischen Symptomen

Bei gegen Graspollen allergischen Patienten bestehen einige klinische Beweisgründe dass die Pollenallergie manche der bei dieser Krankheit auftretenden Schwankungen erklären konnte

Obwohl viele Patienten positive Hautreaktionen bei Testen mit Schimmel

textrakten geben und sich bei trockenen Lebensbedingungen bessern ist der Zusammenhang zwischen Schimmel Allergie und dem bessernden Einfluss einer trockenen Umgebung noch ungewiss

Allergie gegen Staub dürfte eine wichtige Rolle bei den häufigen Asthmatacken bei an atopischer Dermatitis leidenden Patienten spielen — kann aber nicht bewiesen werden dass sie für Hautbedingungen von klinischer Bedeutung ist

Uebereinstimmung zwischen positiven Hautreaktionen epidermischer Allergene von Haustieren gegenüber und der Verschlimmerung der Hautsymptome wenn diese Patienten diesen Allergenen ausgesetzt werden kann nur bei wenigen Patienten mit einer Allergie gegenüber Pferde Schuppen gefunden werden

Bei den Lebensmittelallergien kann Fisch wenn auch selten die Ursache einer Verschlimmerung des Juckens sein Andererseits dürfte die klinische Bedeutung der Lebensmittelallergie etwas übertrieben sein und — besonders — Diatmassnahmen können den chronischen Verlauf der Erkrankung nicht verhindern

Der Einfluss von Infektionen auf die atopische Dermatitis ist zweifelhaft und Hautreaktionen gegenüber bakterieller Allergene sind nicht zuverlässig Eine gewisse Skepsis muss daher einer bakteriellen Ueberempfindlichkeit entgegengebracht werden

Zum Schluss wird die Möglichkeit einer Sensibilisierung gegen Substanzen von der eigenen Haut des Patienten diskutiert

RESUMEN

El autor discute la frecuencia de reacciones positivas en la testificación con alérgenos proteínicos en enfermos de dermatitis atópica y la coincidencia entre los resultados y los síntomas clínicos

En pacientes con fiebre de heno hay alguna evidencia de que esta enfermedad puede explicar algunas fluctuaciones de la dermatitis En el caso de pruebas positivas a hongos la vinculación es muy incierta aunque estos pacientes se benefician en un ambiente seco La sensibilización al polvo doméstico tiene una gran importancia en el curso del asma en los pacientes que tienen además dermatitis pero no se ha podido demostrar la influencia de este alérgeno sobre la enfermedad de la piel La coincidencia entre reacciones positivas a epitelios animales y la peoría de las dermatitis cuando los pacientes se exponen al correspondiente alérgeno sólo ha podido ser encontrada en unos pocos casos de alérgicos a caspa de caballo Entre las alergias alimentarias la ingestión de pescado puede ser causa aunque raramente de severas recidivas del prurito por lo demás el significado clínico de la alergia alimentaria ha sido muy exagerado y en especial los recursos dietéticos que no influyen en el desarrollo crónico de la enfermedad La influencia de las infecciones es dudosa y las reacciones cutáneas a alérgenos bacterianos son de poco valor

El autor discute finalmente la posible sensibilización a sustancias de la propia piel del paciente

REFERENCES

1. NEMAND (P. H.) *Clinical Studies of B n er P urigo* Copenhagen Rosenkilde and Bagger 1948
2. FEINBERG (S. M.) *Allergy in Practice* 2nd edition Chicago Ill 1946
3. COOKE (R. A.) *Allergy in Theory and Practice* Philadelphia Saunders Company 1947
— *A consideration of some allergy problems* J Allergy 15 203 1944
4. ROSTENBERG (A. jr.) *Atopic Dermatitis: A Discussion of Certain Theories Concerning its Pathogenesis* In Baer R. L. *Atopic Dermatitis* Philadelphia Lippincott 1955
5. NORRLIND (R.) *Prurigo Berner* Acta dermato-venereol 26 Supplementum 13 1946
6. HELLERSTROM (S.) and LIDMAN (H.) *Studies of B n er prurigo (Atopic dermatitis)* Acta dermato-venereol 36 11 1956
7. SIMON (F. A.) *Cutaneous reactions of persons with atopic eczema to human dander: results of patch tests on sensitized skin* Arch Dermat and Syph 51 402 1945
8. ROTHMAN (S.) *Physiology and Biochemistry of the Skin* Chicago Ill University of Chicago Press 1954
9. SULLZBERGER (M. B.) HERMANN (F.) BOROTA (A.) and STRAUSS (M. B.) *Studies of sweating. I. On the utilization of properties of human sweat* J Invest Dermat 21 293 1953

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DESDE EL PUNTO DE VISTA ALERGICO CONSIDERACIONES SOBRE EL MECANISMO REAGINICO Y POSIBLES IMPLICACIONES DE REACCIONES ASOCIADAS DEMORADAS

por

Jose M. QUINTERO FOSSAS

(Departamento de Alergia Consejo Nacional de Tuberculosis Habana Cuba)

La dermatitis atópica es una manifestación cutánea primordialmente de naturaleza alérgica aunque puede estar influenciada por factores locales por círculos viciosos creados por la enfermedad en si y que influyen en parte en su cronicidad. El máximo esfuerzo debe dirigirse a desentrañar su mecanismo íntimo y a enjuiciar aquellos hallazgos inmunológicos y factores locales asociados que permitan un enfoque terapéutico mejor. El estudiar una dermatitis atópica sin adentrarnos en el factor inmunológico es lo mismo que estudiar una tuberculosis sin considerar la hipersensibilidad de infección.

Su asociación frecuente a otras manifestaciones de hipersensibilidad y a las respuestas humorales y celulares que la acompañan son hechos que por su frecuencia no pueden ser considerados como simples coincidencias sin real significación como algunos han desafortunadamente pretendido hacer. Me refiero por supuesto a la presencia de reagentes en la sangre circulante y al aumento de eosinófilos que casi constantemente la acompaña y que no representan otra cosa que respuestas netas a estímulos antígenicos y que hace pensar que el cuadro clínico está en relación estrecha con un mecanismo inmunológico aunque no sea por intermedio directo del anticuerpo sensibilizante de piel. La herencia de la predisposición atópica y la frecuencia de su asociación con manifestaciones de este tipo como el asma y las rinitis alérgicas da más peso a este enfoque conceptual. Las dos terceras partes de estos enfermos tienen antecedentes familiares positivos. La dermatitis aparece a veces muy precozmente. En los primeros días de la vida en el 15 p. 100 de los casos en las primeras semanas en el 35 p. 100 y en un 50 p. 100 después del primer año según nuestras estadísticas.

Dejando a un lado varios aspectos que se salen del marco de mi presentación como son las características anatómicas de las zonas donde aparece la influencia del mecanismo sudoral del rascado de la mayor o menor local:

zación de anticuerpos en distintos sitios de alteraciones de los reflejos axónicos de la influencia de las irritaciones y contaminaciones cutáneas y de las distintas otras causas que han sido consideradas por los otros panelistas voy simplemente a concretarme a los hallazgos inmunológicos encontrados y a su interpretación

Los factores nerviosos asociados (que influenciaron la creación del erróneo nombre de neurodermatitis aun tan en boga por algunos) no constituyen factores causales primarios y no explican entre otras cosas la respuesta inmunológica así como tampoco los brotes en los niños recién nacidos

Muchos de estos simplemente se explican por el hecho de aumentar la vascularización modificar el umbral del prurito e influenciar la sudoración la cual de por sí actuaría como si minúsculas inyecciones intradérmicas ocurrieran al mismo tiempo especialmente cuando los conductos sudoríparos están obstruidos por la lesión anatómica como bien ha señalado Sulzberger Es de señalar como estos enfermos cuando tienen la piel sana sudan libremente sin presentar prurito y sin exacerbarse el cuadro Es de considerar igualmente que el sudor puede contener cierta cantidad de alérgenos o ser irritante por su composición

Es importante en las dermatitis considerar el papel jugado por el síndrome de retención sudoral Igual que hay asmáticos taponados tenemos un taponamiento en las dermatitis En ocasiones una avitaminosis A producida por la dieta restringida empeora el cuadro al producir o favorecer el taponamiento como hemos tenido la oportunidad de comprobar histológicamente

Esta presentación está basada en el estudio de varios centenares de casos de dermatitis atópica estudiados en los últimos veinte años y en particular de cincuenta casos que como requisito tenían el de haberse hecho cuando menos una transferencia pasiva en el transcurso de su estudio lo cual era de importancia primordial

En algunos casos hemos tenido la oportunidad de estudiar su respuesta reagínica en distintos períodos separados por años entre sí y valorar los distintos factores que han intervenido en el cuadro clínico

Por ello y con fines de un mejor estudio se hicieron un buen número de experiencias con el fin de eliminar una serie de posibilidades que fueron considerándose y así dejar aclaradas ciertas dudas Estos fueron los siguientes

1 Tests intradérmicos repetidos en el mismo sitio en días sucesivos tratando de reproducir las lesiones

2 Idem asociando el alérgeno con distintas grasas

3 Inyección en sitios donde se produjo antes o conjuntamente una reacción bacteriana

4 Inyección de copulados con precolágeno y proteínas globulosas

5 Titulación de reagentes neutralización y búsqueda de anticuerpos bloqueadores

6 Irritación de sitios en los cuales se produjo un habón

7 Pruebas de contacto

8 Transferencias pasivas pruebas de agotamiento de reagentes y pruebas cruzadas

9 Pruebas de parche escarificación e intradérmosección en flexuras y en otros sitios

- 10 Transferencia de reagentes a sujetos atópicos
- 11 Pruebas de provocación con los presuntos alérgenos encontrados
- 12 Estudio relativo entre la intradermoreacción transferencia pasiva y repetición y supresión del contacto
- 13 Estudio histopatológico en los distintos periodos y lesiones
- 14 Estudio electroforético de los sueros tanto de proteínas como de lípidos

Hay distintos puntos de vista en relación a la teoría reagínica que pudieran dividirse en la forma siguiente

- 1 Los que le dan todo el valor a la presencia de la reagina y consideran que este es el anticuerpo que influye en la reacción
 - 2 Los que le niegan todo valor
 - 3 Los que ni siquiera consideran esta dermatitis en el grupo de las atopias
 - 4 Los que creen que hay otro factor inmunológico además de la reagina
- Creemos que nuestro deber es valorar eclecticamente las distintas observaciones para llegar a una conclusión que nos satisfaga y permita en una buena parte explicar la razón de un buen número de discrepancias nacidas principalmente de enfocar unilateralmente el problema y otra de causas reales como son

En favor del mecanismo reagínico

- a La presencia casi siempre en la sangre de estos anticuerpos
- b La demostración en muchos casos de que el alérgeno productor de la reagina era el mismo que producía la dermatitis
- c Su supresión en ellos coincidía con la regresión del cuadro

En contra de dicho mecanismo

- a La no coincidencia entre la reagina y el cuadro clínico en otros casos aunque se pudiera explicar el de las otras atopias asociadas
- b La inocuidad del alérgeno en muchos casos el cual era perfectamente tolerado
- c Ausencia de la reagina en algunos enfermos pudiendo incluso exacerbarse o producirse la dermatitis por algunos alérgenos que no reaccionaron.
- d La no producción de la dermatitis por inyección intradérmica del alérgeno tanto en zonas lesionadas como en las sanas

Para poder contestar de una manera concreta las anteriores discrepancias compararemos en todos los enfermos estudiados el resultado de la transferencia pasiva con las observaciones clínicas para de una manera estadística poder enjuiciarlo antes de pasar a nuevos enfoques

Sabemos que las reacciones atopógenas reaginas se caracterizan primordialmente por la aparición de una reacción inmediata blanda ecanecente en forma de *habón urticariano* que puede considerarse como la lesión elemental aunque ese no sea el único mecanismo por el cual se produzca el *habón* ya que por liberación de un mediador especialmente histamina o sustancias afines puede producirse sin tener que haber una reacción A y previa.

Esta es el tipo de reacción que encontramos por ejemplo en la rinitis a polenes e inhalantes. En la dermatitis atópica no ocurren ronchas urticarinas y es discutible que la reacción mínima elemental sea un habón subclínico. En cambio si el enfermo tiene una atopia respiratoria sobreenadada aquí si sus mucosas presentaran un edema. Por cierto ya que hablamos de mucosas es de recordar que no ocurren lesiones mucosas en los sujetos afectos solo de dermatitis atópica y en cambio si ocurren cambios en el cristalino en el 8 % de los casos. Las lesiones de la dermatitis atópica tienen la característica de ser mas lentas en su desarrollo y desaparición son duras y no renaescentes. Es lógico que así sea pues su componente celular es más marcado que en el habón. Esta diferencia anatómica entre ambos tipos es muy rara y ello hace pensar que su mecanismo de producción es distinto aunque ambas reacciones se inicien en el corion.

En los casos estudiados encontramos como datos de interés lo siguiente que el 80 % tenían reagentes circulantes el 58 % las tenían a alimentos otro 58 % a polvo de casa el 26 % reaccionaron a otros inhalantes distintos al polvo principalmente a tabaco y el 18 % reaccionaron a caspa o pelo de animales. El 86 % tenían eosinofilias marcadas. La presencia de reagentes probablemente coincidía con la causa en un numero mayor que en aquellos en que no aparecía.

Su hallazgo permite en muchos casos aclarar un diagnóstico de una causa que no se había sospechado, lo cual ya hace que el valor de estas sea grande especialmente cuando se trata de inhalantes y aunque no sea el anticuerpo productor directo de la reacción. En otros casos los tests eran negativos y pudo comprobarse la sensibilidad clínicamente. En ocasiones no se encontraron reagentes a un alérgeno determinado y después de un tiempo aparecían siendo esto mucho mas frecuente que lo inverso. En algunos casos pudimos observar una variación en la respuesta reagínica asociada siempre a nuevos contactos siendo esto de gran importancia pues no se debe basar un diagnóstico en tests hechos dos o tres años antes aunque en muchos casos coincidieren.

En la mayoría de los casos hay reagentes y su presencia permite en muchas ocasiones conocer la causa etiológica aunque en otros no tengan relación clínica o solo expliquen los síntomas respiratorios. En ocasiones se descubre por medio de dietas el efecto provocador de un alimento y los tests intradermicos directos y pasivos son negativos.

Todo nos hace pensar que debe haber otro factor en juego que debe ser considerado muy minuciosamente.

Podría ser por otro mecanismo inmunológico como incluso ha sido sospechado en ocasiones llamándosele el factor X (para algunos diatésico) y que a nuestro juicio como veremos mas adelante parece estar condicionado a la posible presencia de anticuerpos celulares producidos por fracciones antigenicas lo que explican mejor el tipo de reacción demorada que se observa.

La reagina vendría a representar simplemente la respuesta general del atópico a la sensibilización espontánea con alérgenos. Para que presente una dermatitis sería necesaria la concurrencia del otro mecanismo.

Al principio creíamos que habia dos tipos de reacciones entremezcladas entre si una reacción rápida causada por la reagina y una lenta debida a un factor bacteriano que hacía adquirir características demoradas a la

reacción tisular. Esto lucía lógico por la aparente relación que hay en algunos casos en los cuales un factor bacteriano intestinal produce flare up de las dermatitis.

Las inyecciones combinadas de alérgenos y gérmenes de la flora intestinal cutánea ■ bronquial no reproducen las lesiones ni se comportan de una manera distinta que en los sujetos normales.

El factor local infeccioso secundario tiene un efecto mantenedor si se quiere pero nunca es el causante inicial. No se ha podido demostrar que ocurra una reacción demorada por hipersensibilidad bacteriana asociada.

El rascado actúa secundariamente aumentando y extendiendo el daño histológico inicial haciendo aparecer papulas y produciendo una liquefacción secundaria.

Esta última aunque aparece en la dermatitis atópica no constituye una lesión inicial ni es específica. En contra de la teoría de que el rascado es lo que produce la dermatitis lo tenemos en la aparición de lesiones papulosas e incluso vesiculosas sin intermedio del mismo y además que en otros atópicos como son los asmáticos puros el rascado no la produce que no por eso dejan de ser diatélicos si se quiere usar este término que indica siempre algo genérico y no privativo del enfermo con dermatitis.

Es debido al rascado en gran parte la diferencia que notamos en el aspecto macro y microscópico de las lesiones en un buen número de casos ■ sea que modifica el aspecto pero no puede ser la causa original. Es simplemente un eslabón en la cadena de hechos. La localización típica parece estar en relación con ciertas características de estas zonas: grueso de la capa corneal, vascularización, pH, distribución de las glándulas, humedad, movilidad así como quizás a otros factores que desconocemos.

La dermatitis atópica generalmente precede a las otras manifestaciones de hipersensibilidad en el mismo individuo en el 82 % de nuestra casuística.

Hace años se consideró que el mecanismo de la dermatitis atópica estaba explicado por la interacción entre la reagina y su correspondiente atopeno y durante muchos años este ha sido defendido por la mayoría de los alergistas ya que en muchas ocasiones hay coincidencia entre la reagina y la causa de la dermatitis pero como en otras esto no ocurre y no aparecieron reaginas circulantes había que analizar el problema más de cerca y buscar la explicación. La reagina como sabemos se caracteriza por sensibilizar la piel y dar lugar al combinarse con el alérgeno a liberación de sustancias histamínicas con formación del habón típico que es lo que encontramos al hacer los tests directamente en la piel del paciente con dermatitis atópica pero no espontáneamente. Esta ausencia de ronchas podría pensarse que es debido a causas inherentes a los tejidos de shock que no responderían formando habones. Esto no es así ya que cuando inyectamos el alérgeno productor de la reagina o simplemente lo aplicamos en lesiones abiertas estas responden con un habón y lo mismo sucede con histamina. Esto excluye el que haya un factor local inhibitorio que impida la formación del habón. En cambio la ingestión de un alimento determinado puede exacerbar las lesiones como en múltiples ocasiones hemos hecho lo cual está en favor de su especificidad.

Como vemos la teoría reagínica falla de explicar algunos aspectos especialmente el distinto tipo de reacción, la no producción de la lesión por inyección intradérmica y el haber dermatitis con reaginas sin significación.

clínica y otros en las cuales no aparecen lo que nos obliga a considerar otros mecanismos que pudieren ser

1 Por formarse otra reagina a una fracción del alérgeno original como ha sido demostrado por Cooke con proteasas de leche en otro tipo de alergias pero que lo excluimos aquí porque lo que se produciría sería otra reagina y esta no permite explicar todo el mecanismo

2 Que el alérgeno o una fracción del mismo se haya copulado con proteínas fibrosas y que ese nuevo alérgeno fuere el productor de un anticuerpo celular en la forma señalada por Mayer para explicar el mecanismo de las reacciones de contacto a productos químicos. No parece que esto sea así por el hecho de no ocurrir sensibilización epidérmica al mismo alérgeno. En las experiencias practicadas con este fin no pudimos obtener reacciones positivas del tipo de la dermatitis inyectando alérgenos combinados con precolágeno. Podiere pensarse en la posibilidad de que otros componentes influyan haptenicamente.

3 Porque se haya formado en el curso de la degradación del alérgeno otro anticuerpo con un comportamiento o característica distinta para no pre juzgar sobre su naturaleza pero que tendría que ser un anticuerpo celular ya que las reacciones observadas en la dermatitis son del tipo demorado y no son lo evanescentes y blandas de las reacciones de la urticaria. El anticuerpo celular estaría localizado en las células del retículo vascular del corion superior.

Si tal hipotético anticuerpo celular fuere la explicación habría que considerar que en una proporción de los atópicos (aquellos con dermatitis) puede ocurrir en ciertos momentos una sensibilización doble: una con respuesta de reaginas (que explicarían las reacciones tipo hábon como son las manifestaciones respiratorias) y otra con respuesta de anticuerpos celulares fijos producidos por productos de degradación del alérgeno. Sería como si este grupo de atópicos dobles (del aparato respiratorio y de la piel) pudieran manufacturar otros anticuerpos. Indicaría una expresión de hipersensibilidad o reactividad mayor. Esto a la luz de una hipótesis luce factible y permite explicar el por qué las reacciones de la dermatitis atópica son de distinta consistencia y característica tisular: el por qué son demoradas, el por qué no se reproducen por inyección intradérmica del alérgeno, el por qué pueden coincidir o no con la reagina y el por qué solo aparecen cuando el contacto desencadenante se hace por unas vías y no por otras. Esto puede tener ciertos puntos débiles si se quiere puede incluso objetársele que hay que demostrar que existe tal anticuerpo celular lo cual no prueba nada ya que hay múltiples ejemplos similares de mecanismos que solo se pueden explicar hipotéticamente y no por ello han dejado de exponerse cuando no se encuentran explicaciones claras. Pensamos que la diferencia entre la dermatitis de contacto y la atópica en relación al anticuerpo celular es que en la primera son las células epidérmicas las sensibilizadas mientras que son las del endotelio vascular y del corion vecino las que contienen el anticuerpo fijo en el segundo caso. Por ello aunque son reacciones demoradas ambas no aparecen conjuntamente y además los alérgenos que actúan en la dermatitis atópica no son del mismo tipo ni han sensibilizado por la misma vía.

Volviendo a las características histológicas de las reacciones tipo hábon y a las de dermatitis atópica encontramos ciertas diferencias aunque sin

querer por ello darle un valor absoluto. Para incurrir en un error menor voy a comparar solo el cuadro histológico del corion de un habón alérgico con una lesión reciente de dermatitis. En el primero lo que lo caracteriza es la dilatación de los capilares, exudación de líquido de edema y acumulación de eosinófilos perivascularmente. En el segundo encontramos como vemos en los slides un engrosamiento de las paredes vasculares, aumento de las células adventicias, infiltración perivascular principalmente de linfocitos histiocitos y algunos eosinófilos, los cuales incluso pueden estar ausentes. El que la dermatitis atópica tenga un componente celular más marcado y distinto a la lesión tipo habón está más en favor de un mecanismo de reacción más en consonancia con una reacción demorada celular. Es de señalar como ha sido demostrado por Rapaport que hay una depolimerización de la sustancia amorfa con mala tinción y adelgazamiento de la membrana basal la cual igual que los fibroblastos e histiocitos se tiñe mal.

Si el hipotético anticuerpo celular fuere producido por el alérgeno original y no por una fracción del mismo es lógico que habría una reacción al ponerlos en contacto lo cual no ocurre ya que la inyección intradérmica a distintas profundidades nunca reproduce la lesión y tampoco cuando hemos tratado de mantener el alérgeno in situ por medio de retardantes. Las experiencias hechas por reabsorción transepidérmicas hechas por otros investigadores han dado resultados muy dispares. Tampoco ha sido posible producir la lesión inyectando suero conteniendo alérgeno obtenido postparto pero aquí la reacción sérica local le quitó valor a la prueba. El hecho de que solo se haya podido específicamente reproducir la dermatitis y empeorarla por la ingestión o inhalación de algunos alérgenos nos está indicando que la vía de introducción tiene mucho que ver. Esto favorece la hipótesis de que el alérgeno ha debido sufrir una transformación en el organismo necesaria a la reacción. Un alérgeno al estimular los sitios de formación de anticuerpos no tiene necesariamente que producir un solo anticuerpo con un único comportamiento. Múltiples son los casos como veremos más adelante en que en el mismo organismo animal o humano pueden en ocasiones aparecer más de uno o uno solo con distintas afinidades o comportamiento especialmente cuando el alérgeno es muy potente o el sujeto muy reactivo. Si dicho supuesto anticuerpo se formare por la estimulación de los centros anticuerpos formadores por otras fracciones o productos de degradación de este podría aparecer conjunta o independientemente con la reagina. Lo que si tendría que poseer es una característica celular fija. Quizás especulativamente pudiéramos decir que por no ser detectable en el suero tiene que ser distinto a las precipitinas y por lo tanto a las reaginas lo cual concuerda perfectamente con la clínica.

Que el atópico tenga reaginas en cantidad es simplemente la expresión de su facilidad en sensibilizarse y dar lugar a alergias del tipo inmediato. Que por ser atópico y producir respuestas de anticuerpos y células de estirpe alérgica es un indicio más de su facilidad para crear anticuerpos.

Es de interés señalar que la vía por la cual se hace la sensibilización tiene una gran importancia en la producción de uno u otro anticuerpo.

Es por ello que si inyectamos a un atópico y lo cual ocurre también a los individuos normales un alérgeno por ejemplo un extracto de polen o simplemente polvo de casa produciremos un anticuerpo termoestable distinto a la reagina y sin poder sensibilizante de la piel. Este anticuerpo que

como sabemos es una de las explicaciones al resultado beneficioso de la vacunación no se produce espontáneamente en el individuo. En cambio la sensibilización se hace espontáneamente a través de las mucosas intestinal o respiratoria se producirá una reagina. No vamos a entrar a discutir las teorías que tienden a explicar esta diferencia aunque si es de importancia recordar que si el antígeno a inyectar es de gran poder sensibilizante como sucede con los extractos de *ascaris lumbricoides* si se produce una reagina. Queremos igualmente señalar que en ciertas parasitosis con producción de reagentes y cuadros clínicos de alergias como es el caso de la fascioliasis hepática no es solo la reagina el anticuerpo que se descubre ya que también una precipitina aparece en el suero aunque no tenga la misma especificidad de la reagina. Los distintos anticuerpos tienen una localización distinta en las globulinas así por ejemplo en las precipitinas animales están localizadas a la gamma globulina e igualmente lo está en ella el anticuerpo bloqueador mientras que la reagina tiende a aparecer más en la beta globulina aunque pueda encontrarse también en las otras fracciones.

Estudiando electroforéticamente los sueros de enfermos con dermatitis atópica en fases agudas y en períodos de remisión parece que hay cierta diferencia en algunos casos con tendencia a elevarse la beta globulina con disminución a cifras normales cuando el enfermo ha mejorado o limpiado sus lesiones.

Sin querer darle aun un gran valor pues necesita una mayor comprobación esto pudiere interpretarse como una respuesta alta de anticuerpo que en dicho caso de electroforesis de suero con nitrato de celulosa se modifica.

Algunos llegan hasta a despreocuparse de los tests lo que es algo inexacto pues en el peor de los casos estos nos ayudan a conocer la causa del asma o de la rinitis que también puede sufrir nuestro enfermo y ya conocemos como alternan o se suceden ambas manifestaciones en el transcurso de su vida. El considerar solo el aspecto cutáneo y no el general de un atópico es solo tratarlo parcialmente y olvidar que nuestro enfermo puede tener un cuadro alérgico pulmonar conjunta o posteriormente.

Cuando los tests son negativos (lo cual realmente es la excepción en nuestra casuística) y el enfermo enfáticamente comprueba que un alimento o el contacto con ciertos inhalantes lo empeora y produce brotes hay que buscar la explicación en otro mecanismo inmunológico. Esto sucede principalmente en casos de alergia alimenticia. Quizás el alérgeno al metabolizarse experimenta modificaciones y sean fracciones del mismo las que actúen. Esto es por supuesto más frecuente en el caso de los alimentos aunque no tienen necesariamente que producir anticuerpos celulares que no tienen por que aparecer en otros cuadros.

En ocasiones el contacto local no por inyección produce reacciones edematosas lo cual concuerda con la presencia de reagentes pero en ocasiones esto ha sido seguido de lesiones generalizadas de dermatitis especialmente cuando el contacto se ha hecho sobre áreas no cicatrizadas y usando alérgenos muy potentes como es la clara de huevo. Pero lo que más frecuentemente vemos es una reacción edematosa en el lugar del contacto por polvo o por huevo sin reproducir la dermatitis. Cuando la piel está perfectamente

sana no ocurre esta penetración transepidérmica lo cual hace pensar que en los casos de lesiones descubiertas estos alérgenos producen una reactivación o empeoramiento de las lesiones ya que vendría a ser como si múltiples escarificaciones se estuvieren repitiendo casi constantemente.

Es por ello que debe buscarse una rápida cicatrización y evitar el contacto directo con alérgenos. Las pruebas de parche a otras sustancias que muchos dicen ver con mayor frecuencia en estos casos no las vemos excepto si se quiere las producidas por la caspa humana y por la lana. Quizás la sensibilización a sales metálicas pueda ser más frecuente pero la proporción general de dermatitis de contacto nos parece inferior a las de los grupos controles.

Hay algo a señalar y es que en ocasiones cuando cubrimos una buena parte de las lesiones parece que las que dejamos descubiertas también mejoran como si dependieran de una menor reabsorción de alérgenos. Además estamos evitando el rascado que es de por sí la causa que más importancia tiene en esta enfermedad fuera del prurito por irritación de las terminaciones nerviosas causado por el daño celular. Muchas veces el daño celular mínimo no llega a exteriorizarse en forma de pápulas o vesículas si impedimos el rascado.

La aparición de la dermatitis precozmente en los recién nacidos hace pensar que estos fueron sensibilizados in utero activamente y que presentaron la lesión tan pronto ocurrió el primer contacto postnatal. Sabemos que la reagina no atraviesa la placenta normal y por lo tanto una sensibilidad por la misma del tipo reagínico no es probable. Cualquier otro anticuerpo podría pasar la barrera e igualmente los alimentos sensibilizantes como ocurre con la clara de huevo produciendo una sensibilización activa. Hemos tenido casos en los cuales hemos podido hacer desaparecer las lesiones simplemente con suprimir de la dieta de la madre el alimento que se eliminaba por la leche.

La dermatitis atópica no sigue siempre un curso progresivo vemos como incluso desaparece espontáneamente durante años o para siempre y solo quedan las manifestaciones respiratorias las cuales pueden incluso aparecer años después de la dermatitis.

Hemos visto incluso casos en que la respuesta reagínica a una sustancia ha desaparecido y en cambio ha aparecido otra. Esto es de importancia señalar ya que no debemos basar el diagnóstico en un estudio simple y pensar que cierto tiempo después pueden ocurrir nuevas sensibilizaciones. Además estas tienden en ocasiones a desaparecer después de cierto tiempo. Es curioso que esto ocurra primero en casos en que la reacción clínica se produjo sin la aparición de reagentes. Lo vemos en la infancia principalmente. El suponer que haya un mecanismo distinto al reagínico no debe sin embargo llevarnos a desechar el estudio por medio de transferencias pasivas a estos enfermos. Personalmente creo que me encontraría muy desorientado si no usare este método al cual me he acostumbrado durante tantos años. Es muy superior a la prueba directa en la dermatitis —atópica— cuya piel sabemos no reacciona normalmente por la enfermedad. Además en muchas ocasiones el alérgeno productor de la reagina es el mismo que causa el cuadro clínico y si aceptamos la otra hipótesis el alérgeno también puede crear un anticuerpo celular aunque no tengan siempre que coincidir. Además es el único dato inmunológico que podemos disponer para olvidarlo fácil

mente En el futuro posiblemente será posible complementarlo con otro método que descubra la otra faceta del problema y permita llegar a un enjuiciamiento más completo

Se ha querido restar valor al prurito producido por la ingestión de alimentos al hecho de que las sustancias proteicas vayan a acumularse a los sitios de inflamación

Sin negar que esto pueda ocurrir tenemos tantos casos en los cuales es claramente demostrada la causa del prurito, que éste debe ser considerado específico Es de recordar que los anticuerpos tienden a su vez a localizarse en los sitios de irritación y esto de por sí favorece las reacciones en los tejidos de shock Observando perfectamente a nuestro enfermo podemos diferenciar bien cuando un prurito ha sido producido específicamente y cuando no

Creemos que el diagnóstico etiológico de la dermatitis atópica debe estar basado primeramente en un estudio detenido hecho por transferencias pasivas y por la discusión con el enfermo de la tolerancia a distintos alimentos y sustancias diversas La presencia de reacciones nos ayudará a iniciar una comprobación de si esta coincide con la causa y si no para tenerlo en cuenta pues pudiere explicarnos más adelante una posible causa o simplemente la de otras manifestaciones asociadas Hemos visto muchas veces casos en los cuales hemos basado parte del tratamiento en la supresión de un alérgeno por ejemplo el huevo y el enfermo ha seguido mal para encontrarnos después de una revisión del caso de que el niño estaba tomando sopa de gallina o mantenido en contacto con una vivienda en la cual se usaba el huevo en cantidad

Yo he tenido la oportunidad de estudiar casos en los cuales inmunológicamente pude comprobar la presencia del huevo en el polvo de la casa Fuera de estos casos positivos que todos conocemos hay muchos en los cuales no podemos encontrar relación entre los tests y la dermatitis Es en ellos donde debemos estudiar mejor aun nuestro enfermo por medio de dietas y comprobación del contacto de cada alérgeno sospechoso Muchas veces nos encontraremos gratificados por un hallazgo que hubiéramos desconocido por el hecho de ser los tests negativos Del estudio comparativo del tests pasivo y de las pruebas clínicas que hagamos con cada alérgeno y del tipo de manifestación que éste produzca obtendremos con seguridad un gran apoyo para la terapéutica

Con frecuencia hay una sensibilización doble a alimentos y a inhalantes De ahí que para obtener un buen resultado hay que considerar ambos factores conjuntamente

El papel jugado por los inhalantes es de extrema importancia especialmente el polvo de casa y en menor grado el tabaco la caspa de animales los hongos ambientales etc etc Una hiposensibilización bien controlada y procurando no sobrepasar dosis que a veces son desencadenantes es de suma importancia Personalmente damos al papel del polvo un valor tan alto que a veces el éxito de un cambio de lugar está en relación con la disminución del contacto con este u otros inhalantes

El tratamiento local es por supuesto de gran importancia Lo primero que debemos hacer es tratar la dermatitis según la fase en que se encuentre con la medicación local apropiada y tratar de reducir las lesiones al mínimo a evitar su contacto con el medio externo y disminuir la obstrucción de los conductos sudoríparos que se encuentran en ocasiones bloqueados por

supuesto que el tranquilizar al enfermo y tratar de disminuir su excitabilidad y disminuir el prurito es de suma importancia. El tratamiento depende por lo tanto del mayor número de afecciones o factores que se tengan en cuenta y no pensar que toda la terapéutica de la dermatitis es el uso simplista de los corticoides que fuera de medicación antiinflamatoria y de restitución no pueden tener ningún otro valor curativo. Pueden servir para romper un círculo vicioso y para permitir iniciar un tratamiento con mejores resultados. El tratamiento de la dermatitis atópica debe ser por tanto mixto por un lado suprimiendo disminuyendo o hiposensibilizando al enfermo y por otro reduciendo y llevando a la normalidad la piel.

En la dermatitis atópica hay todavía algunas incógnitas a resolver lo que hace su estudio continuando siendo muy apasionante. La base de su mecanismo íntimo luce con todas probabilidades estar en relación con las reacciones tisulares producidas por la interacción entre antígenos y anticuerpos sin ya querer prejuzgar el tipo.

Hemos querido hacer una revisión de los posibles mecanismos de producción de las lesiones de esta enfermedad exclusivamente desde el lado de la alergia. Lo contrario sería salirnos del marco de esta presentación. Algunas de las explicaciones han tenido que ser por medio de hipótesis ya que de otra manera era prácticamente imposible encontrar explicación a ciertos hechos. La medicina está llena de hipótesis, unas son transitorias y otras llegan finalmente a tener una comprobación positiva. Ambas tienen el mérito de permitir explicar provisional o definitivamente una serie de hechos que de otra manera serían factores negativos y que impedirían el menor avance en el estudio de un problema que es lo que no debe ocurrir.

RESUMEN

La dermatitis atópica debe considerarse como una manifestación alérgica cutánea influenciada por factores secundarios y locales que pueden originar círculos viciosos que influyen en su evolución.

Como es un hecho común la presencia de anticuerpos sensibilizantes de piel conjuntamente con eosinofilia sanguínea elevada y la frecuencia de otras manifestaciones atópicas en el mismo enfermo y en sus antecedentes familiares hace que los factores inmunológicos deban ser considerados muy especialmente y no juzgados como simples coincidencias sin valor.

Se ha hecho un estudio inmunológico detenido por medio de transferencias pasivas, pruebas de dilución y neutralización, búsqueda de anticuerpos bloqueadores, tests con retardantes y copulados, pruebas de provocación, biopsias y estudio electroforético de proteínas y lípidos sanguíneos etc. etc.

Se estudia el mecanismo reagénico de las atopias en general y se enfoca en el caso particular de la dermatitis atópica señalándose las contradicciones derivadas de la falta de relación entre algunos hallazgos inmunológicos y la no reproducción o empeoramiento del cuadro clínico cuando se repite el contacto alérgico. La diferencia entre el habor urticariano y la lesión de dermatitis es considerada y el mecanismo de producción de ambas es analizado.

El estudio de la posibilidad de que otros mecanismos inmunológicos puedan estar actuando es enfocado muy especialmente el de las reacciones

tardias demoradas debidas a anticuerpos celulares que permiten explicar una serie de hechos contradictorios y muy especialmente la no produccion de las lesiones de dermatitis cuando se inyecta intradermicamente el alergeno y su reproduccion en cambio en un buen numero de casos cuando el contacto se hace por otras vias

Se dedica igualmente atencion a los datos clinicos pruebas de provocacion vias de sensibilizacion alternancia de los sintomas y variaciones en la respuesta reaginica en estudios repetidos a intervalos de años en el mismo enfermo señalandose su importancia en las otras atopias asociadas como en la evolucion de la dermatitis misma

El mejor y mas apropiado tratamiento es el que se deriva de un minucioso estudio clinico del enfermo de sus dolencias y observaciones de los hallazgos inmunologicos de los habitos alimenticios y contactos ambientales de un claro conocimiento del mecanismo de produccion de la dermatitis de los factores desencadenantes de las alteraciones del mecanismo sudoral y de tantos otros factores asociados que actuan secundariamente De todo ese conjunto es que puede derivarse solamente un tratamiento alergico util y racional que combinado al tratamiento dermatologico dara los mejores frutos

RÉSUMÉ

L'eczéma diathésique doit être considéré comme une entité allergique cutanée bien qu'il puisse être influencé par des facteurs locaux et secondaires créateurs de « cercles vicieux »

C'est un fait communément admis que la présence simultanée d'anticorps sensibilisateurs de la peau et d'un degré élevé d'éosinophilie ainsi que la fréquence d'autres manifestations observées chez un même malade et dans ses antécédents familiaux doivent nous amener à accorder aux facteurs immunologiques une attention toute particulière mais ceux-ci peuvent être également considérés comme des simples coïncidences dépourvues de signification

Une étude immunologique est faite au moyen de transferts passifs tests de neutralisation et de titrage recherche des anticorps bloquants a et des agents adjuvants et copulants tests provocateurs biopsies examen par électrophorèse des protéines des lipides sanguins etc

Un examen critique de l'ensemble est présenté ainsi que quelques considérations sur des faits observés et qui sont apparemment contradictoires Sont séparément discutés et sous différents angles les mécanismes de l'apparition de l'eczéma diathésique et des troubles respiratoires allergiques qui lui sont associés La différence existant entre les réactions de l'urticaire et celles de l'eczéma sont étudiées

L'importance possible de mécanismes immunologiques autres que les réactions réagéniques est étudiée principalement les réactions associées et différencées qui pourraient être dues à la production d'anticorps cellulaires ce qui fournirait une explication des faits contradictoires observés

Les données cliniques les tests de provocation la connaissance de la voie de sensibilisation l'alternance des symptômes et les déficiences de la réaction réagénique à quelques années d'intervalle sont des éléments

permettant une meilleure étude des allergies respiratoires et de l'eczéma lui même

Le meilleur traitement et celui dont on peut attendre le plus est celui qui résulte d'un examen clinique approfondi des symptômes présentes par le malade des données immunologiques des habitudes alimentaires et des contacts du sujet avec le milieu ambiant d'une connaissance nette du mécanisme provoquant l'eczéma des facteurs déclenchant la maladie des troubles de la transpiration etc

L'ensemble de ces données permet d'appliquer un traitement général et approprié de l'état d'allergie qui pour donner de bons résultats doit être accompagné d'une thérapeutique dermatologique sérieuse

SUMMARY

Atopic dermatitis must be considered as a cutaneous allergic entity although it can be influenced by secondary and local factors originating vicious circles

As it is a common finding the presence of skin sensitizing antibodies together with blood eosinophilia the role of hypersensitivity must be perfectly evaluated and not left apart by any reason. These findings should be considered as important facts favoring immunological mechanisms of production and not simple coincidences without real value

An immunological study is conducted by passive transfer sensitization neutralization and titration tests the study of blocking antibodies tests with copulating and adjuvant agents provocation tests biopsies electrophoresis of blood proteins and lipids etc etc

A critic approach of the whole picture is presented together with considerations of some apparent contradictory facts observed. The mechanisms of production of the atopic dermatitis and the associated respiratory allergies are separately discussed under different points of view. The difference between the wheal and dermatitis reactions and their respective histological signification is considered

The possibility that other immunological mechanism besides the reaginic be of importance are studied mainly the associated delayed reactions by the possible production of cellular antibodies that permit to explain some of the contradictory facts

Clinical data and provocative tests route of sensitization alternation of symptoms and the variation in the reaginic response at several years intervals permits a better approach of the associated respiratory allergies and the dermatitis itself

The best and most promising treatment of these cases is based on a careful clinical study and observation of the patient complaints in the immunological findings food habits and ambiental contacts and in the

therapy for a better result

ZUSAMMENFASSUNG

Die atopische Dermatitis muss dem Wesen nach als eine Hautallergie angesehen werden, obwohl sie von sekundären und lokalen Faktoren die einen Circulus vitiosus bilden können beeinflusst werden kann.

Da gewöhnlich Hautsensibilisierende Antikörper mit einer Bluteosinophilie zusammen gefunden werden, muss dies für die Rolle der Überempfindlichkeit genau studiert und nicht aus irgend einem Grunde beiseite geschoben werden. Diese Erkenntnisse sollten als wichtige, die immunologischen Produktionsmechanismen günstig beeinflussenden Fakten angesehen werden und nicht als zufälliges Zusammentreffen ohne jeglicher Bedeutung.

Eine immunologische Untersuchung wird durchgeführt mittels der passiven Übertragungssensibilisierung, Neutralisations- und Titulationstests mit blockierenden Antikörpern mit bindenden und adjuvanten Agens, Provokationstesten, Biopsien der Elektrophorese von Blutproteinen und Lipiden etc. etc.

Zusammen mit Betrachtungen über einige beobachteten scheinbar kontradiktorischen Fakten wird eine kritische Zusammenstellung des Gesamtbildes gegeben. Die Mechanismen zur Produktion einer atopischen Dermatitis und der respiratorischen Begleitallergien werden unter den verschiedensten Gesichtspunkten getrennt diskutiert. Der Unterschied zwischen urtikarischen und Dermatitisreaktionen und deren histologischen Merkmale werden in Erwägung gezogen.

Die Möglichkeit, dass neben den Reaginmechanismen noch andere Immunmechanismen von Bedeutung sein könnten, wird studiert, besonders der durch die mögliche Produktion zellulärer Antikörper bedingten verzögerten Begleitreaktionen, was die Erklärung mancher Kontradiktionsfaktoren erlaubt.

Klinische Daten und Provokationstests, Wege der Sensibilisierung, Wechsel der Symptome und die Variation der Reaginantwort zu verschiedenen Jahresintervallen erlauben eine bessere Annäherung der respiratorischen Begleitallergien und der Dermatitis selbst.

Die beste und am meisten versprechende Behandlung dieser Fälle basiert auf einer sorgfältigen klinischen Untersuchung und Beobachtung der Beschwerden des Patienten, auf immunologische Erkenntnisse Ernährungsgewohnheiten und Umweltskontakte sowie im Verstehen der der Dermatitis produktion zugrundeliegenden Mechanismen, Hemmfaktoren, Störungen des Schwitzens etc. Wenn wir alle diese Aspekte zusammenfassen, sind wir in der Lage, eine geeignete Allergiebehandlung einzuleiten, die immer zur Erzielung eines besseren Ergebnisses mit gründlicher dermatologischer Therapie kombiniert sein soll.

QUELQUES ASPECTS DU CARACTÈRE HÉRÉDITAIRE
DE L'ECZÉMA DIATHÉSIQUE
ET D'AUTRES MALADIES « ATOPIQUES » (*)

par

U W SCHNYDER

(Dermatologische Universitätsklinik Kantonsspital Zurich)

RÉSUMÉ

Ni l'influence de l'hérédité ni les relations génétiques existant entre certaines maladies atopiques (asthme bronchique rhinite allergique neurodermite constitutionnelle ou eczéma diathésique) ne sont encore parfaitement connues

En premier lieu il faut nommer l'hérédité dont l'influence dominante n'a pas encore été complètement déterminée. En nous basant sur une importante documentation personnelle il est permis d'avancer ce qui suit

1 Les malades atteints de neurodermites appartiennent à des familles où se rencontrent déjà l'asthme et les rhinites avec ou sans manifestations de névrodermites

2 Les asthmatiques et les malades atteints de rhume des foins ne proviennent qu'exceptionnellement de familles où l'on trouve des neurodermites

3 Par contre les malades atteints d'asthme ou de rhume des foins appartiennent à des familles où se rencontrent des maladies atopiques respiratoires

4 La rhinite allergique a au point de vue de sa transmissibilité génétique une plus forte « pénétration » que l'asthme bronchique

5 La « pénétration » génétique de l'asthme bronchique est plus forte que celle de la neurodermite constitutionnelle

La transmission par voie d'hérédité est fonction du milieu. Les facteurs héréditaires créent pour certaines maladies atopiques un état de prédisposition. De ce fait les maladies atopiques peuvent être considérées comme des maladies « idio dispositionnelles » héréditaires

L'influence exercée par le milieu (péristase) se fait très nettement sentir comme le montre le comportement de quelques jumeaux dont les cas ont été étudiés par nous. Nous donnons quelques exemples

De ces observations il ressort que les maladies atopiques relèvent de la pathologie familiale et que le milieu dans lequel elles se manifestent exerce une influence importante sur leurs caractéristiques

(*) Les Éditeurs regrettent vivement de ne pas avoir été en mesure de publier le rapport complet que l'auteur a omis de leur faire parvenir

SUMMARY

The influence of heredity and the genetic relations existing between certain atopic diseases (bronchial asthma, allergic rhinitis, constitutional neurodermatosis resp. atopic dermatitis) have not yet been fully investigated.

We shall first name heredity whose predominant influence has not yet been completely determined.

We shall make the following statements based on important and personally gathered evidence:

1 Patients suffering from neurodermatitis belong to families where asthma and rhinitis (with or without neurodermatic symptoms) can be found.

2 Asthmatic or hay fever patients rarely belong to families in which cases of neurodermatitis occur.

3 On the other hand, asthmatic or hay fever patients come from families where respiratory atopic diseases exist.

4 Allergic rhinitis has from the point of view of its genetic transmissibility a greater power of « penetration » than bronchial asthma.

5 Bronchial asthma has a stronger genetic « penetration » than constitutional neurodermatosis.

Hereditary factors bring about a condition of proneness to certain atopic diseases. Hereditary transmissibility is influenced by the environment. Therefore atopic diseases can be looked at as hereditary « idiosyncratic » diseases.

The influence of the environment is very distinctly felt as our experiments on the different behaviour of several twins will show.

We give a few examples.

From these observations it appears that the basis of atopic diseases is familial and that the environment in which they occur has an important influence on their type and features.

ZUSAMMENFASSUNG

Weder der Erbgang noch die genetischen Beziehungen der atopischen Krankheiten untereinander (Asthma bronchiale, Rhinitis allergica, konstitutionelle Neurodermitis resp. atopische Dermatitis) sind restlos geklärt. Im Vordergrund steht der unvollständig dominante Erbgang. An Hand eines umfangreichen eigenen Materials kann gezeigt werden dass:

1 Neurodermitiker in der Regel aus Familien mit asthmatischen, rhinitischen oder auch neurodermitischen Manifestationen stammen.

2 Asthmatiker und Patienten mit Heuschnupfen nur ausnahmsweise einer Familie mit neurodermitischen Manifestationen angehören.

3 Probanden mit Asthma oder Heuschnupfen hingegen aus Familien mit Respirationsatopien stammen.

4 Rhinitis allergica genetisch eine stärkere Penetranz hat als Asthma bronchiale und

5 Asthma bronchiale genetisch penetranter ist als die konstitutionelle Neurodermitis.

Die Verschiedenheit der Penetranz dürfte mit der unterschiedlichen Rolle der Umweltfaktoren im Zusammenhang stehen. Die Erbfaktoren prädisponieren lediglich zu gewissen atopischen Krankheiten. Die Atopien gehören somit zu den idiodispositionellen Erbkrankheiten. Deutlich lässt sich der Einfluss der Umwelt (Peristase) am Verhalten eineiiger Zwillinge zeigen, was mit Beispielen belegt wird.

Daraus geht hervor, dass die Atopien familienpathologisch weitgehend den für die Sippe charakteristischen Ort der Krankheitsmanifestation bewahren.

RESUMEN

NI la influencia hereditaria ni las relaciones genéticas que existen entre ciertas enfermedades atópicas (asma bronquial, rinitis alérgica, eczema diatéxico) son bien conocidas. En primer lugar es necesario señalar la herencia en la que la influencia dominante no ha sido completamente determinada. En base a una importante documentación personal se llegan a las conclusiones siguientes:

- 1 Los enfermos de neurodermitis pertenecen a familias donde se encuentran casos de asma y rinitis con o sin neurodermitis.
- 2 Los asmáticos y polínicos pertenecen a familias donde la neurodermitis se encuentra excepcionalmente.
- 3 Por el contrario, en las familias de estos enfermos se encuentran enfermedades atópicas respiratorias.
- 4 Desde el punto de vista de su transmisión genética, la rinitis alérgica tiene una «penetración» mayor que el asma bronquial.
- 5 La «penetración» genética del asma bronquial es mayor que la de la neurodermitis constitucional.

La transmisión hereditaria es una función del medio ambiente. Los factores hereditarios crean una predisposición. Por lo tanto las enfermedades atópicas pueden ser consideradas como enfermedades hereditarias «idiodisposicionales».

La influencia del medio se hace sentir de manera neta, como lo demuestra el comportamiento de los mellizos. Se presentan algunos casos estudiados por el autor.

Se concluye de todas estas observaciones que las enfermedades atópicas dependen de la patología familiar y que el medio ejerce una influencia importante sobre sus características.

LE TRAITEMENT LOCAL ET GÉNÉRAL DE L'ECZÉMA DIATHÉSIQUE (DERMITE ATOPIQUE)

par

■ SIDI A REINBERG et J BOURGEOIS SPINASSE

(Fondation A de Rothschild Service de dermato allergie Paris)

En nous fondant sur les essais thérapeutiques de ces cinq dernières années dans notre service de la Fondation A de Rothschild nous voulons faire le point des résultats obtenus dans le traitement de l'eczéma diathésique compte tenu des acquisitions récentes dans le domaine des hormones corticostéroïdes. Nous envisagerons successivement le traitement local et le traitement général.

LES CONSEILS HYGIÉNO DIÉTÉTIQUES

Le traitement doit être précédé de toute une *prophylaxie* destinée à éliminer les facteurs aggravants car l'allergène responsable n'est que très rarement découvert.

On conseillera donc au malade

de se protéger de la *laine* et par prudence des poussières des pollens des plumes de la soie en portant des vêtements de lin ou de coton en recouvrant ses oreillers de housses en plastique en utilisant des matelas de caoutchouc mousse

d'éviter tout contact avec les agents irritants le froid ou la chaleur excessifs les produits de nettoyage savons détergents on conseillera d'utiliser des substituts du savon de prendre des bains rendus adoucissants par l'amidon ou l'huile de cade

On le mettra en garde contre les infections microbiennes ou virales contre les vaccinations surtout *antituberculeuse* et *anticoquelucheuse* et contre certains médicaments tels que la *penicilline*

Certains aliments sont à déconseiller les produits le plus souvent moins bien tolérés sont lait œuf citron épinard poisson huile de foie de morue mais on déterminera le régime en fonction de l'expérience clinique et de l'effet contrôlé de certaines diètes

Il faudra en outre tenir le plus grand compte du fait que certains sujets se trouvent mieux en atmosphère humide alors que d'autres tirent profit

de climats chauds et secs Sans doute faut il voir la l'effet de l'humidité qui ramollissant la keratine libère les orifices sudoraux et favorise la sudation ou celui de la chaleur qui diminuant l'œdème péti orificiel atténue le prurit Mais l'influence du climat n'explique pas tout car ces malades hypersensibles aux allergènes existants dans leur milieu habituel se trouvent améliorés dès qu'ils s'en éloignent C'est ainsi qu'une simple hospitalisation un changement de résidence leur sont très favorables jusqu'au jour où de nouvelles sensibilisations apparaissent dans le nouveau milieu Le phénomène on le voit est complexe et vaut qu'on s'y intéresse

LE TRAITEMENT LOCAL

Il est dans tous les cas le principal « soutien » de la thérapeutique *Essentiellement symptomatique* il sera dicté par l'aspect dermatologique de la dermatite son stade évolutif son étendue la présence ou non de surinfection Toujours appliqué avec prudence après une étude comparative de plusieurs produits sur des zones différentes de la peau atteinte il devra être modifié au moindre signe d'intolérance à la moindre sensation de chaleur de cuisson ou de prurit car chez un même sujet telle médication locale bien tolérée pendant quelques jours peut devenir irritante les jours suivants de même que parfaitement supportée sur une région du corps elle peut provoquer des réactions sur une zone plus « sensible »

Dans les cas aigus suintants donc principalement dans l'eczéma du nourisson on prescrira des pulvérisations ou des compresses d'eau d'Evian de sérum physiologique ou de solution chlorurée sulfatée et s'il y a surinfection des compresses d'eau permanganatée au 1/20 000 d'héromédine ou avec prudence pendant un temps très court de neomycine Ces pansements humides seront renouvelés deux ou trois fois par jour et bientôt alternés avec des lotions crèmes ou pommades à l'hydrocortisone contenant ou non des antiseptiques ammonium quaternaire à dose infime G11 hexachlorofène oxyquinoline rarement des antibiotiques On peut aussi appliquer les compresses humides sur une légère couche d'axonge ou de crème à l'hydrocortisone

L'inflammation calmée c'est le *prurit* qu'il faudra soulager aussi complètement que possible A cet effet on évitera certains corps gras mal tolérés (huile d'amandes douces) les colorants trop asséchants dans ces eczémas non infectieux et rarement infectés et aussi les nombreuses pommades antiprurigineuses que l'on utilisait avant la découverte de l'hydrocortisone Il est vrai que certains auteurs convaincus que les sensibilisations d'origine externe sont rares chez les malades atopiques emploient encore couramment des pommades anesthésiques ou antihistaminiques souvent associées au phénol au camphre ou au menthol Nous pensons que le soulagement apporté par ces pommades est trop temporaire pour balancer la possibilité des sensibilisations qu'elles provoquent rarement il est vrai Et s'il nous arrive — exceptionnellement car elles sont souvent irritantes — d'utiliser des lotions mentholées et camphrées nous leur préférons les lotions ou pommades à l'oxyde de zinc les badigeonnages à l'acide trichloracétique à 5 % 100 et surtout — nous y reviendrons — les pommades crèmes et lotions à l'hydrocortisone ou delta hydrocortisone

Lorsque la *lichenification* est importante le goudron de houille conserve son indication en tant que reducteur il assouplit la peau diminue la lichenification appliqué pur au pinceau ou sous forme de pommade a 5 ou 10 p 100 il donne le plus souvent de bons resultats On peut également recourir soit a l'anthrrobine ou teinture d'Arnings soit a des applications tres legeres d'acide trichloracetique a 33 p 100 Tous ces traitements gagneront a etre pratiqués prudemment avec des pansements occlusifs car ceux ci peuvent meme a eux seuls sans autre medication locale se montrer tres efficaces Nous utilisons a cet effet des bandes adhesives élastiques hypoallergiques sans caoutchouc ni terpene Pour certains cas particulierement resistants ou la lesion est bien limitée il peut etre utile d'avoir recours a la physiothérapie En raison de la chronicité de la dermite atopique la radiothérapie a été abandonnée au profit de la buckytherapie qui est actuellement surtout dans certains pays étrangers un mode de traitement tres utilise et tres efficace pour des lesions localisées

Un traitement antiseborrhéique du cuir chevelu accompagnera toujours le traitement cutané Il comprend des applications de pommades au goudron decolore ou a l'huile de cade alternees avec des lotions antiseborrhéiques et lorsqu'il y a des lésions de grattage surinfectées des compresses d'hevo medine et des cremes non grasses a l'hydrocortisone avec antiseptique

La découverte de l'hydrocortisone constitue en effet le plus grand progres realise depuis longtemps dans la therapeutique locale de l'eczema Alors que les traitements locaux d'acetate de cortisone s'étaient révélés tres décevants tous les praticiens reconnaissent aujourd'hui l'efficacité des preparatiions d'hydrocortisone Elles permettent d'obtenir une sédation rapide du prurit un assouplissement progressif de la peau en general une amelioration remarquable Nous preferons souvent les utiliser a faible concentration de 0.5 a 1 p 100 dans un excipient gras si il est tolere

Mais a cote de ces resultats heureux la pratique a mis en evidence un certain nombre d'inconvénients dont la fréquence des recidives des l'arret du traitement n'est pas le moindre Comme l'hydrocortisone par voie generale la pommade ne fait qu'effacer les symptomes et les rechutes obligent dans ces eczémas chroniques a maintenir les lesions continuellement « sous controle » Or bien qu'il y ait peu d'accoutumance on constate qu'a la longue l'amelioration va s'attenuant De plus la dessiccation que provoque cette medication en contre indique souvent l'emploi sur ces epidermes presque ichtyosiques Enfin son inefficacité et meme le danger de son utilisation dans les dermites surinfectées ont conduit a lui associer des antibiotiques mais ceux ci possèdent un tel pouvoir sensibilisant que nous preferons les antiseptiques indiqués plus haut a la néomycine et la framycétine si couramment employées

C'est encore pour tenter de remedier a ces inconvénients que nous avons expérimenté diverses hormones corticoides préparées a des concentrations variables et surtout incorporées a des excipients différents

La lotion a l'hydrocortisone nous a donne des resultats satisfaisants tant pour sa tolérance que pour son action tres voisine de celle de l'hydrocortisone en pommade Elle est en plus d'application facile sur de grandes étendues et ne nécessite aucun pansement Nous la trouvons cependant un peu desséchante

La pommade a la delta cortisone nous a paru le plus souvent moins efficace

sur le prurit comme sur les lésions cliniques Nos résultats inférieurs à ceux d'Andrews coïncident sur ce point avec ceux de Sulzberger et Rein. Il semble bien qu'elle ne possède pas la même constance d'action que la pommade à l'hydrocortisone et ne constitue pas par rapport à celle-ci un progrès notable

La pommade à la fluoro hydrocortisone s'est montrée très active lors des premières applications plus active même que l'hydrocortisone puisque sa concentration est dix fois inférieure mais elle détermine trop souvent au bout de 3 ou 4 jours des réactions érythémateuses et surtout œdémateuses qui font obstacle à son application sur de grandes surfaces comme à son emploi chez les enfants et les sujets présentant des rétentions salines Waldbott et Fitzpatrick ont bien montré qu'elle pouvait donner lieu à des modifications des électrolytes et de la protéinémie

D'autres essais ont été effectués avec les pommades à la fluoro delta cortisone ou à la fluoro delta hydrocortisone nous avons constaté une action remarquable parfois même un peu supérieure à celle de l'hydrocortisone (fluorodelta cortisone) mais à peu près les mêmes inconvénients particulièrement l'effet de dessiccation si regrettable pour le traitement des dermatoses squameuses ou lichénifiées

La pommade à la delta hydrocortisone dont la concentration utile est inférieure à celle de l'hydrocortisone (0,5 % au lieu de 1 à 5 %) n'a pas répondu aux espoirs que nous fondions sur elle

En revanche le même corticoïde incorporé à des excipients semi-fluorés moins gras plus pénétrants nous a donné à la concentration de 0,1 % des résultats intéressants : parfaite tolérance action moins desséchante efficacité accrue facilité d'application

C'est que la valeur d'une préparation ne dépend pas seulement des qualités propres aux ingrédients actifs mais aussi et pour une large part de celles qui appartiennent à l'excipient

Nous portons donc toujours à celui-ci une attention particulière en étudiant sur un grand nombre de sujets son propre pouvoir d'irritation et de sensibilisation

Il est évident que les différents corticoïdes constituent donc une condition de choix importante et par conséquent, celui qu'indique l'aspect dermatologique de la lésion

TRAITEMENT GÉNÉRAL

De multiples traitements ont été proposés, mais aucun d'entre eux ne donne de résultats satisfaisants dans tous les cas (31) aussi avons nous proposé d'adapter une thérapeutique particulière à chaque cas clinique

Traitement de désensibilisation spécifique

Alors que dans certaines manifestations allergiques telles que l'asthme la rhinite spasmodique l'urticaire la désensibilisation spécifique conduit à d'excellents résultats les cas de dermatite atopique améliorés par cette thérapeutique sont très rares Pourtant les tests cutanés après scarification

(Scratch test) ou après intradermo réaction sont relativement souvent positifs

Nous pensons cependant car on ne doit négliger aucune chance d'améliorer un malade que la désensibilisation spécifique peut être tentée chez les sujets dont les tests cutanés sont particulièrement positifs ou dont l'histoire clinique est démonstrative (poussée évolutive au contact d'un matelas de crin de cheval par exemple)

Les substances modifiant l'activité nerveuse

Elles sont à conseiller dans la majorité des cas en raison de la fréquence des troubles tels que l'insomnie l'irritabilité les dystonies neurovégétatives

Ce sont encore les barbituriques associés ou non à la papavérine à la belladone

Elles sont parfois extrêmement intéressantes (31) mais leur action est plus irrégulière leurs effets secondaires plus imprévisibles Il en est de même des substances parasymphicomimetiques (manganochlorure d'acetylcholine) dont l'emploi a été préconisé par Aron Brunetiere (1)

Le choix d'une substance modifiant l'activité nerveuse est essentiellement fondé sur les réactions individuelles de chaque malade C'est assez dire qu'il faut « tâter sa susceptibilité » aux diverses drogues et qu'aucune règle générale ne peut être proposée

Le changement de milieu

C'est une mesure thérapeutique en général remarquablement efficace qu'il s'agisse d'un changement de climat ou d'un changement de milieu social (hospitalisation) Mais ici encore il n'est pas possible de formuler une règle tel malade sera amélioré par la mer tel autre par la montagne etc Il est à noter que très souvent le malade connaît par expérience le climat qui lui convient Dans la pratique des raisons économiques ou sociales viennent s'opposer à la réalisation de ce changement salutaire de milieu

TRAITEMENTS HORMONAUX

A Traitement des dysendocrinies associées et particulièrement de la spasmophilie

L'examen clinique d'un malade souffrant de dermatite atopique doit comporter la recherche de dysfonctionnement endocrinien que l'on confirmera au besoin par des examens de laboratoire appropriés

Le traitement de troubles postménopausiques ou de dysménorrhée peut améliorer dans quelques cas une dermatite atopique Encore faut-il que le traitement hormonal vise à corriger un trouble objectif caractérisé par

que l'exacerbation de la dermatite se produise a un moment determine du cycle et que ses caracteres se conservent d'un cycle au suivant. Il est au contraire tres frequent d'observer une certaine fantaisie des poussées menstruelles qui sont variables d'un cycle à l'autre survenant tantot en phase lutéinique tantot en phase folliculaire disparaissant ou au contraire apparaissant avec le flux menstruel etc, chez une meme malade bien entendu.

On a quelques chances d'améliorer les dermatites bien rythmées par les regles par un traitement hormonal judicieusement adapté on risque de perdre son temps a vouloir tenter un traitement hormonal des poussées menstruelles a caracteres variables.

La *spasmophilie* ou *tétanie chronique* semble une affection relativement plus fréquente chez les sujets souffrant de dermatite atopique que dans une population de sujets non sélectionnés. En France J. Decourt (6) et H. P. Klotz (12-14) admettent que les spasmophilies représentent 7 à 8 p. 100 de la population. Les examens systématiques nous ont permis de dénombrier 19 spasmophiles (13 femmes et 6 hommes) sur 130 cas de dermatite atopique examinés soit 14,8 p. 100.

Le traitement instauré fut de la vitamine D₂ ou du dihydrotachysterol associé ou non au calcium. La symptomatologie et l'évolution clinique de la spasmophilie commandaient seules la posologie et les résultats furent bons dans l'ensemble. La dermatite atopique a disparu totalement chez 3 malades a été très améliorée chez 6 améliorée de manière satisfaisante chez 5 sujets chez 3 malades l'effet a été nul et 2 ont été aggravés.

Chez les 14 sujets améliorés dont 10 suivis depuis deux ans nous avons observé une évolution de meme sens de la dermatite et de la spasmophilie.

Le mode d'action du traitement peut être discuté. Rappelons seulement qu'une baisse du calcium et du magnésium cutané a été signalée dans la dermatite atopique (17). Le traitement calcique et la vitamine D₂ ont peu d'effet chez les sujets non spasmophiles.

Dans trois cas d'insuffisance thyroïdienne coexistant avec une dermatite atopique nous avons observé un effet favorable de l'opothérapie hormonale sur les deux affections. Dans un cas d'hyperthyroïdie chez un malade souffrant de dermatite atopique le traitement par le 4-méthyl-2-thiouracile a été suivi de l'amélioration des deux affections.

Il nous paraît donc indiqué de rechercher et de traiter la spasmophilie et les dysthyroïdies des malades souffrant de dermatite atopique.

B La corticothérapie

Elle permet de soulager un malade avec efficacité. Ses avantages et ses inconvénients sont bien connus (31-37-29) aussi n'aborderons-nous que certains points qui méritent plus particulièrement de retenir l'attention.

Quels sont les malades justiciables de cette thérapeutique? En premier lieu ceux pour lesquels elle ne présente pas de danger. Pour ce faire une enquête clinique sur le passé digestif mental etc de chaque malade est indispensable. En second lieu elle doit être réservée aux sujets les plus atteints soit par l'étendue, soit par l'intensité des lésions soit par le caractère rebelle des poussées évolutives tout en tenant compte de l'âge du sexe et des occupations du malade.

Quelle substance choisir? Il peut être utile à efficacité et doses équivalentes de faire des essais comparatifs des quatre principales substances delta cortisone delta hydrocortisone hydrocortisone (cortisol) et A. C. T. H. prises isolément ou en association.

À quelles doses? Les fortes doses (supérieures à 30 mg 24 h de delta cortisone) sont parfois utiles en début de traitement mais leur prescription comporte des risques et nécessite une surveillance clinique et biologique étroite. Dans la pratique on peut le plus souvent proposer 15 mg de delta cortisone comme dose d'attaque en essayant de réduire très progressivement — 1 mg par jour tous les 8 jours — jusqu'aux doses d'entretien de 10 mg ou 5 mg par jour.

La durée du traitement sera déterminée par l'évolution. Il faut tenter de rendre l'affection tolérable et non rechercher sa disparition complète. Le traitement d'une éventuelle affection associée peut permettre de réduire ou même de supprimer la corticothérapie c'est pourquoi il faut systématiquement mettre à profit la rémission obtenue pour pousser les investigations cliniques et permettre un traitement éventuellement mieux adapté.

Enfin les substances réputées cortico mimétiques (salicylate de soude, acide acétyl salicylique etc.) peuvent utilement remplacer ou relayer la corticothérapie.

La découverte de nouveaux corticoides de synthèse pourrait peut-être permettre d'utiliser ces substances en évitant certains de leurs inconvénients et en leur conservant leurs avantages.

TRAITEMENT

PAR L'HÉPARINE DE L'HYPER BÉTA LIPOPROTÉINÉMIE DÉCOUVERTE DANS CERTAINS CAS DE DERMITE ATOPIQUE

Divers auteurs ont proposé de traiter les eczemas par l'héparine (2, 5, 10). Nos résultats concernant les dermatites atopiques restaient très incertains jusqu'à ce que nous ayons décidé de réserver ce traitement aux malades chez lesquels nous avions trouvé un taux sérique élevé des bêta lipoprotéines.

Parmi les examens biologiques pratiqués systématiquement chez nos malades figurait le test de floculation au phénol décrit par Kunkel (15). Sur 63 malades examinés en poussée évolutive de ce point de vue nous avons constaté que dans 15 cas la réaction de Kunkel au phénol était franchement augmentée. Chez 26 malades examinés lors d'une amélioration clinique la réaction de Kunkel au phénol n'était perturbée que dans 3 cas. Des examens complémentaires — identification par des techniques plus spécifiques entre autres réaction de Burstein au sulfate de dextrane (4) — confirmaient qu'il s'agissait bien dans nos cas d'augmentation des bêta lipoprotéines sans pour autant qu'il s'agisse de sujets hypertendus, athéroscléreux ou présentant des modifications vasculaires du fond d'œil (30).

L'héparine administrée par voie per linguale à des doses quotidiennes variant de 20 à 50 mg pendant un à trois mois nous a permis d'améliorer de façon remarquable 11 des 15 malades chez qui les bêta lipoprotéines sériques avaient été trouvées élevées. Deux des 4 malades non améliorés ont eu une réactivation de leur dermatite après l'héparine. Nous conseillons aux femmes

soumises à ce traitement d'observer une interruption au moment des règles car dans trois cas nous avons observé des métrorrhagies sans gravité d'ailleurs

LE POUVOIR HISTAMINOPEXIQUE ET LE SÉRUM CAPTANT EFFICACEMENT L'HISTAMINE

Le sérum sanguin de l'adulte sain ou du malade non allergique peut capter *in vitro* une fraction de l'histamine qui lui est ajoutée (J L Parrot, D A Urquia et C Laborde (16 20) Ce pouvoir histaminopexique est nul ou abaissé chez les sujets allergiques (21)

Nous avons évalué le pouvoir histaminopexique du sérum de 73 malades souffrant de dermite atopique en poussée évolutive et en dehors de tout traitement (23 28) Le pouvoir histaminopexique était nul dans 51 cas, abaissé à 10 p 100 dans 11 cas soit une perturbation survenant dans 9/10 des cas

Dans 46 cas de dermite atopique nous avons pu suivre les variations du pouvoir histaminopexique au cours des améliorations cliniques dans 23 cas sur 46 les valeurs sérologiques se rapprochaient de la normale Nous avons constaté que dans l'ensemble les améliorations cliniques et l'élévation du pouvoir histaminopexique se développent simultanément sans qu'il y ait corrélation étroite entre le degré de l'amélioration et la variation sérologique

Les améliorations cliniques de ces malades ont été obtenues soit en traitant une affection associée soit par des thérapeutiques non spécifiques soit par des injections de sérum humain captant hautement l'histamine

Sous l'influence d'injection de sérum humain (2 ml sous cutané) dont le pouvoir histaminopexique était au moins de 30 p 100 diverses affections allergiques ont été améliorées (21 22) Dans l'asthme notamment Benda et Urquia (3) Parrot et Laborde (22) ont observé une amélioration chez 70 p 100 des sujets traités Nous avons appliqué cette thérapeutique à 55 malades souffrant de dermite atopique et observé chez 19 d'entre eux une amélioration indiscutable chez 2 d'entre eux une réactivation sans gravité pas d'effet net chez les autres Il semble donc que 1/3 des malades puissent tirer profit du sérum captant l'histamine L'amélioration au 1^{er} ob tenue se manifeste de un à deux mois après la première injection de sérum, elle porte aussi bien sur l'étendue que sur l'intensité des lésions sa durée est variable de plusieurs mois à un an En cas de rechute une ou plusieurs injections de sérum peuvent déterminer une nouvelle amélioration

La mesure du pouvoir histaminopexique apparaît comme un moyen intéressant pour suivre l'évolution d'une dermite atopique pour apprécier l'efficacité d'une thérapeutique pour prévoir et prévenir une rechute éventuelle Le traitement par le sérum humain captant hautement l'histamine mérite dans tous les cas d'être tenté particulièrement si il existe un pouvoir histaminopexique abaissé ou nul

RÉSUMÉ

Dans ce rapport il est question du résultat obtenu par le traitement local et général de l'eczéma diathésique en tenant compte surtout des résultats obtenus par la corticothérapie

Après les conseils hygiéno-diététiques qui ont leur importance est envisagé le traitement symptomatique local unant qu'il s'agisse de dermites aiguës infectées ou lichénifiées etc

La corticothérapie locale a pris une place prépondérante dans le traitement cutané Les différentes préparations des hormones corticoïdes ont donné des résultats variables suivant le constituant l'excipient et l'association utilisée

Quant au traitement général diverses modalités sont envisagées s'adressant aux différents cas cliniques

— le traitement de désensibilisation spécifique ne donne que rarement de bons résultats

— les substances modifiant l'activité nerveuse et les changements de milieu constituent un appoint thérapeutique important dans presque tous les cas

Par contre le traitement du terrain n'est à envisager que dans des cas déterminés c'est ainsi que sont étudiés les traitements des dysendocrinies associées et notamment de la spasmophilie des dysthyroïdies

— la corticothérapie avec ses avantages certains mais ses inconvénients

— le traitement par l'héparine avec de bons résultats lorsqu'il existe une hyper beta lipoprotéïnémie

— enfin l'utilisation du sérum captant l'histamine avec contrôle du pouvoir histaminopéique du sérum du malade

SUMMARY

Account is given here of the results of local and general treatment of atopic dermatitis chiefly of results gained by applying corticotherapy

After the hygienic dietetical advices which are important a treatment of local symptoms is considered according to the kind of the disease acute dermatitis infectious or lichenous forms

Corticotherapy is now the leading treatment for cutaneous cures There are differences in the various preparations of corticoid hormones and results have varied according to their excipient and components and in which way the compound has been made up

As regards general treatment various patterns are considered according to the different clinical cases

— specific de sensitization seldom gives good results

— substances active on the nervous system and changes of the patients' environment are of powerful therapeutic aid for almost all cases

— on the contrary treatment of the terrain should only be employed in very specific cases therefore treatments of associated endocrine disturbances specially spasmophilia and disturbances of the thyroid are studied

— corticotherapy with its sure advantages and its drawbacks

The heparine treatment is successful in the case of existing hyper beta lipo proteinemia

Finally the use of histamino fixing serum with tests of the histamino pexic power of the patients serum are discussed

ZUSAMMENFASSUNG

In diesem Beitrag werden die Resultate der Lokal- und Allgemeinbehandlung des Dathesie Fkzema besprochen besonderes Augenmerk wird auf die mittels der Corticotherapie erzielten Resultate gelegt

Nach einigen hygienisch diätetischen Ratschlägen die von Bedeutung sind wird die symptomatische Lokalbehandlung besprochen je nachdem es sich um eine akute Dermatitis oder infizierte oder lichenifizierte Dermatitis handelt etc

In der Behandlung der Cutis hat die Corticotherapie einen sehr wichtigen Platz eingenommen Verschiedene Präparationen des kortikoiden Hormons

dem Bestandteil dem Exzipienten

so wurden bei verschiedenen ins Auge gefasst gibt nur selten gute Ergebnisse

Die Nerventätigkeit modifizierende Stoffe und Milieuveränderungen bedeuten in fast allen Fällen ein wichtiges Therapeutikum

Dagegen soll die Behandlung des Terrains nur in ganz bestimmten Fällen versucht werden so wurden die Behandlungen von kombinierten Dysendokrinien und namentlich der Spasmophilie und der Dysthymoiden studiert

Die Corticotherapie mit seinen gewissen Vorteilen aber auch seinen Nachteilen

Die Heparinbehandlung mit guten Ergebnissen wenn eine Hyper Beta Proteinämie besteht

Schliesslich die Verwendung von histaminentfernendem Serum unter Kontrolle der histaminopektischen Fähigkeit des Serum des Patienten

RESUMEN

Los autores se refieren a los resultados obtenidos por el tratamiento local y general del eczema diatéxico en especial mediante la corticoterapia

Luego de los consejos higienico dietéticos que tienen su importancia consideran el tratamiento sintomático local segun se trate de dermatitis agudas infectadas liquenificadas etc La corticoterapia local ocupa un lugar preeminente y los resultados son variables segun los constituyentes excipientes y asociaciones utilizados

En cuanto al tratamiento general se consideran diversas modalidades teniendo en cuenta los diversos casos clinicos

la desensibilización específica da muy raramente buenos resultados los cambios de ambiente y las sustancias que modifican la actividad

nerviosa constituyen un aporte terapeutico importante en casi todos los casos

Por el contrario los tratamientos del terreno constitucional están indicados sólo en casos determinados se consideran los tratamientos de las disendocrinias asociadas

- La corticoterapia tiene tambien sus inconvenientes
- El tratamiento con heparina da buenos resultados cuando existe hiper beta hipoproteinemia
- Finalmente el uso de sueros que captan la histamina con control de poder histaminopéxico del suero del paciente

SYMPOSIUM VII

L'allergie et son retentissement
social dans les différents pays

Allergic management and
problems in different parts of
the world

Die Allergie und ihre soziale
auswirkung in den Verschieden
Landern.

Repercusiones sociales de la
afecciones alérgicas en
diferentes paises

NORWAY

by

Oddvar ANDRUP M D

(Rigshospitalet University of Oslo Norway)

SUMMARY

In Norway as in other countries allergic diseases as a whole are very prevalent today and their frequency seems to grow constantly. This impression may partly be due to the increasing interest in allergic diseases among practising physicians resulting in better diagnosis. Such interpretation may especially be pertinent in the less distinct forms of the disease — e.g. when more or less obscure disturbances from the gastrointestinal tract prove to be allergic in their origin. Asthma and hay fever however are so typical in their symptomatology that an increase in the registering of these diseases necessarily must mean a true augmentation of their frequency.

Unfortunately there is no central institution in Norway showing an interest in this very important group of diseases consequently no statistics pertaining to the allergy frequency in the population are available. More than twenty years of work with problems of allergy however have taught the author that allergic diseases are as frequent here as in other countries. *It is therefore highly regrettable that no special institution for allergic diseases does exist not even in connection with the University clinics.* The reason has not been lack of interest on the part of the medical profession on the contrary many physicians would in fact enthusiastically devote themselves entirely to this fascinating medical work. In the circumstances however the physicians especially interested in allergy have been compelled to pursue their allergy studies rather as a hobby on their own time. Everyone who has any knowledge of allergology will admit that this is highly unsatisfactory.

There is some encouragement in the fact that since 1950 the medical students at the Oslo University have been given lectures on allergology.

The most common allergic diseases in Norway are asthma, hay fever, eczema and urticaria. The asthmatics represent a social problem of the first order. It is of paramount importance to get these patients under treatment as early as possible trying to prevent the chronic asthma with its consequences. Norway has a great number of asthmatic invalids.

In the author's opinion most of the Norwegian asthmatics are bacterial allergics the exogenous asthmatics being in the minority. In Norway hay fever is a surprisingly common disease spoiling for many people the short summer which is so very necessary in a country with a climate as severe as that of Norway. The hay fever may be classed as follows: a spring type (especially caused by pollen from birch), a summer type (pollen from grasses) and an autumn type caused by pollen from *artemisia vulgaris* (mugwort).

Eczema and urticaria do not differ notably from the same diseases in other countries.

RÉSUMÉ

En Norvège comme dans les autres pays l'ensemble des maladies allergiques joue un rôle important et la fréquence de leurs manifestations semble augmenter. Cette impression est donnée au moins en partie par le fait que le diagnostic de ces maladies s'affirmant les médecins portent un intérêt croissant aux questions allergiques.

Une semblable interprétation peut convenir plus particulièrement lorsqu'il s'agit de gastro-entérites et de troubles plus ou moins caractérisés de l'appareil gastro-intestinal que l'on peut en fin de compte attribuer à l'allergie.

Cependant l'asthme et le rhume des foins présentent eux, des symptômes si nettement caractérisés que lorsqu'une augmentation des cas signalés se produit elle correspond bien en fait à une fréquence plus grande de la maladie.

Malheureusement il n'existe pas en Norvège d'organisation centrale s'occupant du groupe très important de ces maladies et on ne dispose donc pas de statistiques permettant de connaître exactement le nombre des cas et leur fréquence.

Au cours de vingt années consacrées à l'étude des problèmes qui posent l'allergie l'auteur a cependant acquis la certitude de ce qu'il y a autant de... Il est évident que dans les ques...

l'allergie en liaison avec les cliniques universitaires.

Ce n'est guère parce que le corps médical ne témoigne pas d'intérêt pour l'allergie. Bien au contraire il y a de nombreux médecins qui auraient le désir de pouvoir s'adonner avec enthousiasme à ce travail médical passionnant. Dans l'état actuel des choses les médecins qui s'intéressent particulièrement à l'allergie ont dû poursuivre leurs études dans ce sens en prenant sur leur temps de travail et un peu comme un « violon d'Ingres ».

Tous ceux qui savent ce qu'est l'allergologie seront obligés d'admettre qu'il s'agit là d'une situation particulièrement peu satisfaisante. Un certain encouragement nous vient cependant de ce que depuis 1930 l'Université d'Oslo a organisé des cours d'allergologie.

Les maladies allergiques les plus répandues en Norvège sont l'asthme, le rhume des foins, l'eczéma et l'urticaire.

Les asthmatiques posent un problème social de première importance. Il y a un intérêt primordial à pouvoir soigner ces malades aussitôt que

possible pour prévenir l'asthme chronique et ses conséquences. Il y a en Norvège beaucoup d'asthmatiques pour lesquels la maladie revêt le caractère d'infirmité. L'auteur pense qu'en Norvège la plupart des cas d'asthme sont causés par l'allergie microbienne; les cas d'asthme exogène représentant une minorité.

En Norvège le rhume des foins est étonnamment fréquent. Il vient empêcher beaucoup de gens de profiter du court été dans un pays où, à cause de la dureté du climat, le besoin d'un bon été se fait particulièrement sentir.

En Norvège on peut classer le rhume des foins en plusieurs types: le rhume des foins de printemps (essentiellement dû au pollen de bouleau), le rhume des foins d'été (pollens de graminées), le rhume des foins d'automne par le pollen de *l. artemisia vulgaris* (mugwort).

En Norvège les problèmes d'eczémas ou d'urticaires ne diffèrent sensiblement pas de ceux que l'on rencontre dans les autres pays.

ZUSAMMENFASSUNG

Allergische Erkrankungen sind heutzutage in Norwegen wie in den anderen Ländern sehr weit verbreitet und sie scheinen an Zahl ständig zuzunehmen. Dieser Eindruck konnte teilweise durch ein zunehmendes Interesse der praktischen Ärzte allergischen Erkrankungen gegenüber bedingt sein, was eine bessere Diagnostik zur Folge hat. Diese Vorstellung dürfte besonders für weniger bestimmte Formen dieser Erkrankung zutreffen wie z. B. bei E. G., wenn mehr oder weniger deutliche Störungen von Seiten des Gastrointestinaltraktes sich in ihrem Ursprung als allergisch erweisen. Asthma und Heufieber hingegen haben eine so typische Symptomatologie, dass eine Zunahme der registrierten Fälle dieser Erkrankungen mit einer wahren Frequenzvermehrung einhergehen muss.

Unglücklicherweise gibt es kein zentrales Amt in Norwegen, das Interesse für diese wichtige Krankheitsgruppe zeigt, so dass folglich keine gültigen statistischen Daten über die Allergiehäufigkeit in der Bevölkerung vorhanden sind. Mehr als 20-jährige Arbeit über Allergieprobleme lassen jedoch den Autoren die Meinung vertreten, dass hier allergische Erkrankungen genau so häufig sind als in den anderen Ländern. Es ist daher sehr bedauerlich, dass keine spezielle Institution für allergische Krankheiten besteht, besonders nicht in Verbindung mit Universitätskliniken. Die Ursache hierfür lag nicht an mangelndem Interesse der Ärzte; im Gegenteil: viele Ärzte würden sich gerne dieser interessanten medizinischen Arbeit widmen. Bei den herrschenden Umständen jedoch waren die besonders an Allergie interessierten Ärzte gezwungen, Allergiestudien als Hobby in ihrer Freizeit anzustellen. Jeder mit Allergologie vertraute Mensch wird bestätigen, dass dies reichlich ungenügend ist.

Es gibt aber eine gewisse Ermutigung, da den Medizinstudenten an der Osloer Universität seit 1950 Allergologie Vorlesungen gegeben wurden.

Die am meisten verbreiteten allergischen Erkrankungen in Norwegen sind Asthma, Heufieber, Ekzem und Urticaria. Die Asthmatiker stellen ein Sozialproblem ersten Grades dar. Es ist von größter Wichtigkeit, diese Patienten so früh wie möglich zu behandeln, um so das chronische Asthma

mit seinen Folgen zu verhindern. Norwegen hat viele Asthma Invaliden. Nach der Auffassung des Autors sind die meisten norwegischen Asthmafälle bakterielle Allergien. Die exogenen Asthmatiker sind in der Minderheit. Heufieber ist in Norwegen eine überraschend häufige Erkrankung, die manchen Leuten den kurzen Sommer verderben, der in einem Lande mit einem so harten Winter.

kann wie folgt:

Birkenblüten her

typ verursacht.

Ekzem und Urticaria unterscheiden sich nicht von den gleichen Erkrankungen in anderen Ländern.

RESUMEN

En Noruega, como en otros países, las enfermedades alérgicas en conjunto son muy frecuentes en la actualidad y parecen aumentar constantemente. Esto puede deberse en parte al mayor interés prestado por los médicos y por consiguiente a mejores diagnósticos. Esto influye especialmente en las formas de difícil diagnóstico como por ejemplo ciertos trastornos gastrointestinales de origen alérgico pero no en los casos de asma y polinosis típicos en su sintomatología. Por lo tanto debe concluirse que el aumento de casos refleja realmente una mayor incidencia de la enfermedad.

Desgraciadamente no existe en Noruega ningún organismo central que se ocupe preferentemente de este grupo de enfermedades. No hay por lo tanto estadísticas adecuadas. El autor señala sin embargo su convicción, originada en 20 años de especialidad, de que los casos de alergia son tan frecuentes como en otros países. Es lamentable que no haya ninguna institución especializada ni siquiera en conexión con las clínicas universitarias. Los médicos interesados en alergia deben realizar sus estudios por cuenta propia, lo cual hace que los conocimientos adquiridos sean en general poco satisfactorios. Un hecho alentador es que desde 1950 se dan clases sobre alergia a los estudiantes de medicina de la Universidad de Oslo.

La enfermedad alérgica más frecuente en Noruega es el asma, seguida de la polinosis, el eczema y la urticaria. El asmático representa un problema social de primera importancia, pues es fundamental que los enfermos sean tratados lo antes posible para evitar la instalación del asma crónico. Hay un elevado número de inválidos asmáticos en Noruega. En la mayoría de los casos se trata de asma bacteriano, siendo una minoría los causados por alérgenos exógenos. La polinosis es una enfermedad de una frecuencia excepcional en Noruega, incapacitando a mucha gente en el corto verano tan necesario en un clima duro. Hay tres tipos de polinosis: de primavera causada en especial por el polen de abeto, de verano (gramíneas) y de otoño (artemisia).

El eczema y la urticaria no difieren de manera importante de los tipos existentes en otros países.

UNITED STATES

by

Carl E. ARBESMAN M.D.

(University of Allergy School of Medicine Department of Allergy Buffalo General Hospital Buffalo New York)

ALLERGIC DISEASES

Incidence

In the United States of America with a population of 170 000 000 there are approximately 2 000 000 sufferers of bronchial asthma and 7 000 000 with hayfever. Another 3 000 000 are afflicted with perennial allergic rhinitis urticaria atopic eczema dermatitis venenata drug allergy and collagen disorders. Other less frequent allergic disorders such as migraine gastro intestinal genito urinary and central nervous system allergies would add to this number. The incidence of major allergy is approximately 10 % of the population. About 60 p 100 of the random population suffers from *all* forms of allergy when we include individuals with a history of minor episodic allergic manifestations.

Asthma is of course the most debilitating and serious of all these afflictions. In industry grain handlers bakers furriers laboratory workers farmers cabinet and wood working personnel as well as those exposed to strong chemicals and fumes are often victims of asthma as a result of their sensitivities at their occupations. This condition causes a great economic loss. Allergies are the *third* most prominent chronic disease in the United States following only heart disease and arthritis and rheumatism! The highest rates of asthma among occupational workers is 6.9 per 1 000 among men in agriculture 5.9 per 1 000 among professional men and 5.2 per 1 000 among business men.

Hayfever and asthma account for 24 750 000 work days lost each year. If one considers the occupational dermatoses the annual total loss in the United States including wages and cost of medical care is over \$4 000 000. A recent survey showed an average period of disability of fifteen weeks per person with occupational dermatoses.

Causes

Probably the most common cause of hayfever and asthma in the United States is ragweed pollen (The Ambrosia). This weed pollinates in the months of August and September. The grass pollens are the next most common troublemakers. The types of grasses which cause difficulty vary in species and in time of pollination in various sections of the country. Timothy (*Phleum pratense*) Blue Grass (*Poa pratensis*) Orchard Grass (*Dactylis glomerata*) and Bermuda Grass (*Cyniola dactylon*) are the most frequent allergens in this group. The grass season extends from June through July in the Northeastern United States to almost perennial exposure in the Southwest and Far West.

Pollen from trees of many species can cause difficulty but here again, the time of pollination and varieties of trees vary tremendously with the geography of the country.

The most common fungi whose airborne spores produce allergies are *alternaria* *hormodendrum* *aspergillus* and *penicillium*. Here again the type of mold spores present varies considerably in different parts of the country. These spores are very infrequent in the desert and mountainous portions of our country but are very prevalent in the Great Plains of the Midwest and also the seashores. In certain areas such as the region of the Great Lakes the Caddis Fly and the Mayfly are often very potent allergens causing seasonal symptoms. In the Southwestern portion of our country seasonal symptoms are produced by an airborne allergen which has not as yet been determined. This is called Factor X.

Other insects such as ants butterfly moth, cricket and grasshopper have been suspected of producing allergic symptoms. A committee of the American Academy of Allergy under the Chairmanship of Dr. Frank Perlman has been actively investigating this problem. Our President, Dr. S. M. Feinberg has also been doing a great deal of research along similar lines.

Of course allergy reactions to the bites of insects such as wasp hornet bee and mosquito do occur in our country. Even fatal reactions from this type of hypersensitivity have been reported.

The United States is so large with marked differences in the climate and geography that one can not make too many generalizations. Dr. Max Samter has recently published a book called *Regional Allergy* covering these differences throughout our country.

Undoubtedly the most common perennial allergen is house dust, closely followed in importance by feathers kapok cotton lintens (mattress stuffing) and danders from such animals as cats dogs parakeets and horses. The dust factor is more prevalent in the colder climates where central heating systems are required and where more furniture and rugs are present in the homes.

Unfortunately the active principle of the house dust allergen has not as yet been determined. Some workers feel that bacteria or their products or mold spores play a major role in dust allergy but this matter needs further study.

Foods as a primary cause of asthma and rhinitis are not nearly as common etiologic agents as are the inhalants particularly in adults. In children

with infantile or atopic eczema and in some cases of asthma and allergic rhinitis they do play a more important role. They are frequently secondary allergens in both children and adults. In my opinion a few enthusiastic investigators in our country stress food sensitivities far beyond their true importance. Of course minor allergy to foods has been shown to aggravate the symptoms of a patient with pollenosis when ingested at that time of year. The foods most likely to cause difficulty are milk, wheat, eggs, nuts, fish and seeds (such as mustard and flax).

Of the contactants the oleoresins of poison ivy, poison oak and sumac are the most troublesome seasonal allergens in causing dermatitis. In industry the various cutting oils are very prominent offenders. In the home soaps, detergents and cleaning solutions are often the cause of contact dermatitis.

Bronchial asthma can be caused by any of the above foods, inhalants and seasonal factors. It may very often be aggravated by superimposed respiratory infections. The chief organisms usually involved are the various gram positive organisms as the streptococcus and staphylococcus. Hemophilus, Influenza, B. Coli and B. Aerogenes are also frequently seen in sputum cultures and bronchoscopic washings. We have no indisputable proof, however, that the patient is allergically sensitive to them or that they are causally related to the asthma.

There are also those asthmatics who have no evidence of extrinsic allergies but have infections either in their sinuses and tracheo-bronchial tree. For lack of a better term this type of asthma is usually called intrinsic asthma. These are usually patients whose symptoms come on in the fourth or fifth decade of life and they may or may not have a family history of allergy. They usually have a blood eosinophilia over 10 per 100. There are also some children who fall in this category.

Allergy to drugs is very common in the United States. The promiscuous use of penicillin has produced many allergic reactions—frequently fatal. Acetyl salicylic acid is also a relatively common cause of asthma and is usually associated with intractable wheezing, pansinusitis and nasal polyposis.

Diagnosis

Skin tests are used only after a very thorough history and physical examination has been done to rule out any other conditions which may simulate an allergic disorder. These surveys would also include the essential laboratory procedures such as X-rays, cardiograms, blood counts and sputum studies. Respiratory function tests before and after bronchodilators, bronchoscopy, nasal and bronchial secretions for eosinophils and micro organisms are often necessary for a complete workup and diagnosis.

The importance of the results of skin tests must not be over emphasized. It is merely one of the many procedures used to determine the etiologic factors involved. One must realize the pitfalls of non specific irritating reactions as well as the negative reactions because of poor allergens used or lack of responsiveness of an abnormal skin. In order to be really sure of the significance of positive skin tests, clinical exposures to these substances must be carried out. Therefore skin tests are of importance.

depending upon (1) who does the tests and interprets the reactions (2) how they are performed and (3) what materials are used as allergens

One of the most frequent criticisms we as allergists receive from our fellow physicians is that we find our patients allergic to *everything*

Except along the Atlantic Seaboard in such centers as Boston New York Baltimore Philadelphia and Buffalo it is the practise in most places in the United States to do preliminary scratch or prick tests as a screening procedure prior to performing intradermal skin tests The scratch or prick technique is less hazardous but not nearly as sensitive as the intradermal technique It also gives fewer positive reactions

The technique of the scratch test consists of making from ten to fifteen scratches on the back or arm and then applying a minute amount of either the moistened powdered extract or the concentrated (glycerinated usually) extract of the test substance A small instrument capable of excoriating the skin without drawing any blood is used

The intracutaneous test is performed by introducing a minute amount (1/50 to 1/100 cc) of a highly diluted saline extract of the allergen intradermally with a tuberculin syringe and a #26 or #27 gauge short beveled needle

The usual testing dilutions for intradermal skin tests vary from 1 to 10 10 000 depending upon the antigen used Fruits and vegetables are tested in dilutions of 1 to 10 whereas the seeds such as mustard flaxseed and cottonseed pollens fungi and other potent allergens may be first tested with dilutions of 1 to 100 or higher This would depend on the clinical history which is first obtained Naturally a strong clinical history of a suspected allergen must be tested in very high dilutions and with extreme caution Preliminary scratch tests on these instances are preferable Recently I reported a case of a man who gave a marked reaction to an intradermal skin test with mouse serum in a dilution of 1 to 1 billion

A marked or 4 plus reaction usually has a large wheal with pseudopods and a surrounding large area of erythema A moderate or 3 plus reaction would not have pseudopods but would have a large wheal and erythema A slight or 2 plus reaction would appear as a smaller degree of wheal and less erythema

A careful history is taken then intradermal tests with high dilutions of antigen or preliminary screening with scratch tests are done before more concentrated extracts are used These tests can be dangerous unless these precautions are taken

Extracts of pollen and fungi are usually made up as 3 p 100 to 5 p 100 weight to volume of the defatted material in a buffered saline solution Some laboratories make up their extracts in 50 p 100 glycerin since these are more stable than the saline extracts Saline extracts lose considerable potency even if stored in the ice box for one year hence in hyposensitization therapy the dosage should be cut to one half the amount of the older extract when a fresh extract is used A few clinics in the United States make up their pollen antigens in gelatin for therapeutic injection This apparently slows the absorption of the extract and tends to prevent immediate constitutional reactions Gelatin solutions can not be used for skin testing

Unfortunately there is no generally accepted method of standardizing

of extracts There are three chief methods used in the United States. Namely the weight to volume the total nitrogen basis and the protein nitrogen basis (Phosphotungstic acid precipitable N as described by Doctor Cooke and his co workers). Roughly a 5 p 100 extract of timothy pollen is equivalent to about 40 000 protein nitrogen units per cc or 8 mg total nitrogen/cc.

Food extracts of juicy fruits and vegetables are prepared by extracting the juice from these materials and diluting this with an equal volume of buffered saline solution. The extracts are then passed through a Berkfeld or Seitz filter bottled sterily and then frozen in small aliquots until ready for use.

We do not consider delayed skin reactions to the various allergens of pollens epidermals inhalants or food of clinical significance. However the tuberculin and other bacterial antigens are not included in this view.

Usually only selected tests are done when one wishes to coordinate a history of exposure to certain environmental or seasonal factors. This might include anywhere from twenty to forty tests. However in many instances the physician can not get any clues or leads from the history and then as many as one hundred and fifty to two hundred skin tests may have to be performed. Testing with food extracts as you all know leaves much to be desired. A positive test does not necessarily indicate clinical sensitivity and a negative test does not always mean that this food is not the culprit. Also fresh fruit and vegetable extracts tend to deteriorate very rapidly and several of the foods such as pepper white potato and carrots can often produce non specific positive reactions.

The best method for determining allergy to foods is by elimination or trial diets. There are two favorite methods of approach to this problem. The first is to place the patient on a diet composed of four or five basic foods such as rice lamb grapefruit and pears for a period of five to six days. Then if the patient becomes symptom free one food is added every two to three days to the basic diet noting those foods which induce symptoms. The second method of food trials is to allow all foods with the exception of basic foods such as milk wheat and eggs or all cereal grains for a period of two weeks (Rowe diets). If the patient becomes symptom free the foods which were originally omitted are added one at a time and the effects noted. If this elimination diet does not work out other foods may be omitted such as fruits and vegetables meats and/or fish and again the same procedure instituted.

Food diaries in our hands are most difficult to evaluate particularly in a patient with a chronic disorder. Also most patients do not follow the instructions and neglect to record everything ingested such as milk in coffee or pepper on food or drugs such as aspirin or cathartics. However if an intelligent patient is subject only to intermittent attacks of allergic symptoms the food diary can often be of much assistance in identifying those foods which produce the symptoms.

Other diagnostic tests are the mucous membrane tests. These are employed in those patients who give a clinical history of symptoms during a particular pollen or fungus season yet show negative intradermal skin tests even in high concentrations. A small amount of powdered allergen can be placed in the conj

demonstrates a positive reaction therefore a presumed sensitivity to the tested allergen

This same powdered allergen may be placed in the nose with a swab or

Some investigators in our country have used bronchial inhalation tests. These can be very hazardous and are not recommended except for carefully controlled experimental studies

In those patients who have a generalized skin eruption which prohibits direct skin tests or who live far away from the physician or in small infants passive transfer (Prausnitz Kuestner) tests are often employed. Of course one must make sure that the patient has a negative serology, and no past history of hepatitis or malaria. The recipient must be known not to have any positive skin tests or history of allergy and should be warned not to eat any of the foods which are suspected from the clinical history. The Leucopenic Index and the non reaginic allergy pulse tests are not generally used or accepted by most allergists in the United States

At the present time very few allergists in the United States test with bacterial extracts or vaccines. Years ago this was common practice but one could never determine the significance of either the immediate or delayed type of reaction. There is one exception however. Occasionally a patient on repeated sputum or sinus cultures will be infected with the same organism. Positive reactions to a vaccine prepared from this organism would be significant

Therapy

Hyposensitization (desensitization) certainly is used in the treatment of seasonal or perennial allergic rhinitis and bronchial asthma. The chief allergens used in treatment are the pollens of ragweed grasses and trees the common airborne fungi such as alternaria and hormodendrum the usual inhalants such as house dust kapok animal danders feathers and certain airborne insects

Desensitization by injection with foods is never used, and with certain drugs as penicillin extremely rare. However injections with the inhalants and pollens and fungi are also given in lesser dosage schedules for the treatment of atopic eczema but are not used in cases of chronic urticaria. Injections with dander extracts is only rarely employed except when the patient by reason of his occupation such as a laboratory worker veterinarian farmer or horse jockey can not avoid his offending factors

Treatments are given subcutaneously usually once or twice weekly. The initial dose is usually 1/10 cc of the dilution of extract which give a slight reaction by intracutaneous skin tests. These dosages are increased as regularly as the patient can tolerate without producing marked local or systemic reactions. During the pollen seasons the dosage attained prior to the season is usually cut back two to three doses. Once the maximum optimal dosage is attained this same dosage is repeated once every three to five weeks on a perennial basis. Unfortunately we have no true

method of identifying the patient who will do well after discontinuing hypsensitization injections. In our experience about 50 p 100 of patients who do stop treatment after three years without symptoms find that they have a recurrence of their symptoms the very next pollen season. Of the remaining patients some may never need further therapy but the greatest majority have a recurrence within five years after stopping the injections.

ALLERGY SOCIETIES AND EDUCATION IN ALLERGY IN THE UNITED STATES

There are two national allergy societies in the United States. The American Academy of Allergy and the American College of Allergists. The Academy of Allergy was formed by the union of the first two original allergy societies in America namely the Society for the Study of Asthma and Allied Conditions and the Society for the Study of Allergy. These organizations were formed in 1923. The American College of Allergy was formed in 1943. There are over one thousand members and fellows in each of the two national societies. However many allergists belong to both societies. There are over fifteen hundred physicians who do allergy either full time or part time. Of these approximately one third or five hundred devote all of almost all of their time to the practice study and investigation of allergy. There are approximately 120 000 physicians in the active practice of medicine in the United States. Those practising allergy therefore constitute about 1 p 100 of all active practitioners.

Hence one can see that all allergy problems can not be treated by the allergists alone. There would be about 10 000 patients for each specialist. Therefore the non specialist in allergy must be made capable to handle the majority of allergy problems including acute manifestations drug allergies and the less complicated persistent conditions. Unfortunately physicians who graduated twenty five years ago or earlier had little or no instruction in allergy. In order to correct this deficiency intensive postgraduate courses are given from time to time by various medical schools the national societies of allergy and the American College of Physicians. Sections on allergy in many of the state medical societies and the American Medical Association present programs of interest and instruction to the general medical profession. There are also many state and local and regional allergy societies in the United States which conduct frequent scientific meetings.

Medical students are exposed to allergy training in various degrees in the different medical schools of the country. A few schools give as many as twelve to fifteen lectures on allergy plus 20 to 30 hours in the allergy clinics. In addition to this lectures in immunology on the fundamentals of anaphylaxis hypersensitiveness and serum disease are also given. A few schools have no formal lectures or attendance in approved allergy clinics. Here the students obtain their experience in the broad parent specialties of internal medicine and pediatrics in the wards and out patient departments of teaching hospitals. However these schools are few and far between and more and more attention and time is being given to the specialty of allergy.

In order to become a recognized specialist in allergy in the United States

the physician must first fulfill the specific requirements of training in either internal medicine or pediatrics. This takes three to four years after graduation. Then one to two years of the study of allergy in a recognized center is necessary. There are about thirty institutions in the United States that have approved training programs in allergy. Written and oral examinations must be completed successfully in the parent specialty of medicine or pediatrics and also in allergy. If the student passes these examinations successfully he is then certified as a specialist in allergy. There have been only 270 to 300 physicians so certified to date.

The public knowledge and interest in allergy has been greatly increased in the past five years through the efforts of the Allergy Foundation of America. This organization has as one of its main functions the education of the public about allergy. This is conducted by means of booklets on hayfever, asthma and childhood allergy by radio and television announcements and programs about allergy and by a general information service.

Another indication that allergy is well thought of in this country is the recent formation by the United States Government of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. This institute a part of the National Institutes of Health of the US Public Health Service does fundamental research in allergy and also distributes funds to individual investigators for their own research. In the past two years more money has been available for research in allergy and related fields than ever before. If a research worker or clinician has a good project for study and applies for it, he can get it.

Provided the United States Budget has provided sufficient financial support for this Institute.

SUMMARY

Approximately ten percent (10 p 100) of the population in the United States has some major form of allergy such as asthma, allergic rhinitis, or urticaria. Allergies are the third most common chronic disease in our country. This produces a great economic loss as 24,750,000 work days are lost each year because of just allergic rhinitis and asthma.

The chief seasonal airborne allergens which cause the most difficulty vary greatly because of differences in the geography and climate. Probably the greatest single offender is ragweed pollen (*Ambrosia*) closely followed by grass pollens, tree pollens and fungi. The primary mold allergens are *Alternaria* and *Aspergillus*.

Undoubtedly, house dust is the most common perennial allergen but animal danders and cotton fibers may play an important role. Foods are a primary cause of respiratory allergy particularly in adults are not nearly as common as inhalants and/or infection. As is so well known, many asthmatics have no demonstrable extrinsic allergies but have infections either in their sinuses and/or tracheobronchial tree. These asthmatics

are called intrinsic and are associated with a blood eosinophilia over ten percent (10 p 100) and the symptoms usually develop over forty years of age. The most common drug allergies we encounter are those from penicillin and acetyl salicylic acid.

DIAGNOSIS A complete allergic survey entails a thorough history and physical examination. X rays of chest and sinuses, electrocardiograms, blood counts, nasal and sputum studies, and respiratory function tests. Skin tests are of value but must not be over emphasized as false negative and positive reactions do occur. It is the usual practice in the United States to first do preliminary screening tests by the scratch test method and then follow with intradermal testing when indicated. In certain sections of our country only intradermal tests are utilized but this technique can be very hazardous unless a careful history is first performed and the physician is very familiar with his allergens and his patient.

Extracts of pollens and fungi used for testing and hyposensitization therapy are usually 3 p 100 to 5 p 100 extracts of the defatted material in either buffered saline or glycerosaline solutions.

Skin tests with food extracts leave much to be desired. The best methods of determining allergies to foods are by various elimination or trial diets. Testing with bacterial antigens and vaccines has practically been discarded in our country.

SPECIFIC THERAPY Hyposensitization (desensitization) with inhalants, pollens and fungi are used very frequently in the treatment of allergic rhinitis and bronchial asthma and to a lesser extent in atopic eczema. Hyposensitization for food allergies is never employed.

ALLERGY SOCIETIES AND EDUCATION IN THE UNITED STATES The two major national societies of allergy in the United States are the American Academy of Allergy and the American College of Allergists. There are approximately twelve hundred (1200) members in each group but there are dual memberships. There are about fifteen hundred (1500) physicians who specialize in allergy which constitutes about one per cent (1 p 100) of all active practitioners.

In order to become a recognized specialist in allergy in the United States one must spend one to two years for the study of allergy in a recognized center after complete previous training in either internal medicine or pediatrics. There are about thirty (30) institutions in the United States which have approved training programs in allergy. There are only about three hundred (300) physicians who have qualified with this type of training.

The Allergy Foundation of America has as its primary function education of the public about allergy. This is conducted by means of booklets on hayfever, asthma and childhood allergy, by radio and television announcements and programs on allergy.

The National Institute of Allergy and Infectious Diseases does fundamental research in the field of allergy and also allocates funds to individuals for their own research problems. Since the establishment of this institute more money has been made available for research in allergy and allied fields than ever before.

RESUME

Environ 10 p 100 de la population des États Unis souffrent de quelque forme d'allergie caractérisée telle que l'asthme la rhinite allergique ou l'urticaire. Les maladies allergiques arrivent au troisième rang des maladies chroniques courantes aux États Unis. Elles causent à l'économie un préjudice important du fait que la perte annuelle de 24 750 000 journées de travail est imputable à l'asthme et à la rhinite allergique.

Les principaux agents allergènes saisonniers sont ceux qui causent le plus de difficultés étant donné qu'ils sont différents selon les climats et les contrées. Le principal agent allergénique est le « Ragweed » ou Ambrosia que suivent de près les pollens de graminées, les pollens des arbres et les moisissures. Les principaux allergènes fongiques sont l'*Alternaria* et l'*Horodendron*.

La poussière domestique est sans doute l'allergène le plus fréquent et le plus constant mais les squames des animaux et les fibres de coton jouent aussi un rôle important. Les aliments sont, surtout chez les adultes, une cause principale de troubles allergiques respiratoires mais plus rare que les substances inhalées ou que l'infection.

Il est bien connu que beaucoup d'asthmatiques ne présentent pas de symptômes d'allergie extrinsèque que l'on puisse identifier mais par contre ils ont des infections de leurs sinus de leur trachée ou de leurs bronches. Ces asthmatiques sont désignés comme des cas d'asthme « intrinsèque » chez eux les manifestations de la maladie s'accompagnent d'une éosinophilie sanguine dépassant 10 p 100 et ces symptômes sont généralement leur apparition après la quarantaine. Les allergies médicamenteuses que nous rencontrons le plus souvent sont dues à la pénicilline et à l'acide acétyl salicylique.

DIAGNOSTIC Un examen allergologique complet suppose une connaissance parfaite de l'histoire de la maladie et de l'état physique du sujet. examen aux rayons X de l'appareil respiratoire et des sinus électro-cardiogramme numération globulaire étude des sécrétions rhino-pharyngées et bronchiques et des tests de la fonction respiratoire.

Les tests cutanés ont une valeur qui ne doit pas être surestimée et de fausses réactions positives ou négatives se produisent parfois.

Il est de pratique courante aux États Unis de procéder d'abord à des tests éliminatoires par la méthode des cuti-réactions puis par des essais intradermiques s'il y a lieu. Dans certaines contrées de notre pays seuls les tests intradermiques sont pratiqués ce qui comporte des risques sérieux quand le médecin traitant n'a pas préalablement pris grand soin de connaître l'historique médical du sujet et qu'il n'est pas très familiarisé avec les allergènes et son patient.

Les extraits de pollens et de moisissures utilisés pour les tests et pour les traitements de désensibilisation sont généralement des extraits titrés à 3 p 100 et 5 p 100 tirés des substances dégraissées présentées sous la forme de solutions tampons salines ou de solutions glycérol-salines.

Les tests cutanés faits avec des extraits d'aliments laissent beaucoup à désirer. La meilleure méthode pour déterminer l'allergie alimentaire con-

siste à procéder par élimination avec des régimes alimentaires d'essai. On a pratiquement renoncé dans notre pays aux tests faits au moyen de vaccins et d'antigènes bactériens.

TRAITEMENT SPECIFIQUE la desensibilisation aux pneumoallergènes tels que pollens, moisissures et poussière est très fréquemment pratiquée dans le traitement de la rhinite allergique, de l'asthme allergique et moins souvent pour l'eczéma diathésique. La desensibilisation aux allergènes alimentaires n'est jamais employée.

SOCIÉTÉ D'ALLERGOLOGIE ET ENSEIGNEMENT ALLERGOLOGIQUE AUX U.S.A. Les deux principales sociétés d'allergologie des États-Unis sont « l'American Academy of Allergy » et « l'American College of Allergists ». Chacune de ces sociétés compte 1 200 membres, mais certains de leurs adhérents sont à la fois membres des deux sociétés.

Il y a environ 1 500 médecins spécialisés dans l'allergologie, ce qui représente environ 1 p. 100 du total des praticiens exerçant aux U.S.A.

Pour être reconnu comme spécialiste dans l'allergologie aux États-Unis, un stage d'études de 1 à 2 ans dans un centre d'instruction agréé est exigible. Auparavant, le médecin doit avoir terminé ses études de médecine et avoir un certificat de médecine interne ou de pédiatrie. Il y a aux États-Unis environ 30 Centres d'Études où est enseigné un programme d'allergologie officiellement approuvé. Il n'y a guère que 300 médecins ayant fait ces études spéciales. La tâche principale de l'« Allergy Foundation of America » est l'éducation du public; il y est procédé par voie de brochures sur l'asthme, le rhume des foies et l'allergie infantile et aussi par des programmes radio-diffusés et télévisés.

Le « National Institute of Allergy and Infectious Diseases » entreprend des recherches sur les problèmes fondamentaux du domaine allergologique; elle accorde aussi une aide financière aux chercheurs qui se consacrent à des études personnelles. Depuis la fondation de cet Institut, la recherche scientifique en matière d'allergologie a vu mettre à sa disposition plus de moyens financiers qu'elle n'en avait jamais eus.

ZUSAMMENFASSUNG

Annähernd zehn Prozent (10 p. 100) der Bevölkerung in den Vereinigten Staaten haben irgendeine schwerere Form von Allergie wie Asthma, allergische Rhinitis oder Urticaria. Allergien sind die dritthäufigste chronische Erkrankung in unserem Lande. Dies erzeugt einen grossen volkswirtschaftlichen Verlust: 24 750 000 Werkzeuge gehen jedes Jahr schon allein wegen allergischer Rhinitis und Asthma verloren.

Die hauptsächlichsten und grössten Schwierigkeiten hervorrufoend während bestimmter Jahreszeiten durch die Luft übertragenen Allergene variieren stark wegen der geographischen und klimatischen Unterschiede. Wahrscheinlich ist das wichtigste unter ihnen das Ragweed (Ambrosia), dicht gefolgt von Graspollen, Blütenstaub von Bäumen und Pilzen. Die erstmals dargestellten Allergene sind Alternaria und Helminthosporium. Zweifellos ist der häusliche Staub das am meisten verbreitete Allergen.

lich einwirkende Allergen doch können auch Substanzen tierischer Natur und Baumwollfasern eine wichtige Rolle spielen Nahrungsmittel als der primäre Grund einer Allergie des Respirationstraktes besonders bei Erwachsenen sind nicht annähernd so häufig als inhalierbare Stoffe und/oder Infektionen Bekanntlich haben viele Asthmatiker keine aufzeigbaren ausserlichen Allergien wohl aber Infektionen in ihren Sinus und/oder Tracheobronchialbaum Diese Asthmatiker werden innerliche (intrinsic) genannt haben zugleich eine Blutcosinophilie über zehn Prozent (10 p 100) und die Symptome treten gewöhnlich erst nach dem 40 Lebensjahre auf Die verbreitetsten Arzneimittell allergien die wir kennen, sind die des Penicillins und der Acetylsalicylsäure

DIAGNOSE Eine komplette Untersuchung auf Allergien erfordert eine profunde Anamnese und physischen Status Röntgenaufnahmen des Thorax und der Sinus Elektrokardiogramm Blutstatus Nasen und Sputumexaminationen und Respirationstests Hauttests sind wertvoll, sollten aber nicht überschätzt werden da falsche negative und positive Reaktionen vorkommen können Es ist in den Vereinigten Staaten üblich erste Aussetests mittels einer Skarifikationsmethode anzustellen und dann wenn angezeigt Intradermaltests folgen zu lassen In einigen Teilen unseres Landes werden nur Intradermaltests angewandt aber diese Technik kann sehr gefährlich sein wenn man nicht vorher seine sorgfältige Anamnese aufstellt und der Arzt nicht sehr vertraut mit seinen Allergenen und dem Patienten ist

Die für Tests und Hyposensibilisationstherapie verwendeten Extrakte von Pollen und Pilzen sind gewöhnlich 3 p 100 bis 5 p 100 ige Extrakte des entfetteten Materials entweder in gepufferten Salz oder Glycerosalzlosungen

Hauttests mit Lebensmittelextrakten lassen viel zu wünschen übrig Die besten Methoden Allergien gegenüber Lebensmitteln aufzudecken fassen auf wechselnder Elimination und Provocation Tests mit Bakterienantigenen und Vaccinen wurden in unserem Lande praktisch nie verlassen

SPEZIFISCHE THERAPIE Hyposensibilisierung (Desensibilisierung) durch Injektionen von Pollen und Pilzen Extrakten wird in der Behandlung der allergischen Rhinitis und des Bronchialasthmas sehr häufig verwendet, in einem geringen Ausmasse auch bei atopischem Ekzem Eine Hyposensibilisierung bei Lebensmittell allergien wird nicht durchgeführt.

GESELLSCHAFTEN FÜR ALLERGIE UND AUFKLÄRUNG IN DEN VEREINIGTEN STAATEN Die zwei grössten nationalen Gesellschaften für Allergie sind in den Vereinigten Staaten die American Academy of Allergy und das American College of Allergists In beiden Organisationen gibt es ungefähr 100 Mitglieder es kommen aber doppelte Mitgliedschaften vor Es gibt über 1500 Ärzte die sich auf Allergie spezialisieren das macht 1 p 100 aller tätigen Praktiker aus

Um anerkannter Spezialist für Allergie in den Vereinigten Staaten zu werden muss man ein bis zwei Jahre — nach vorhergegangener abgeschlossener Ausbildung als Internist oder Radiater — an einem anerkannten Institut Allergie studieren Es gibt über 30 Institute in den Vereinigten

Staaten die bewährte Kurse für Allergie veranstalten. Es gibt aber nur 300 Ärzte die sich auf diese Weise ausgebildet haben.

Die Allergy Foundation of America sieht als ihre wichtigste Aufgabe die Aufklärung der Allgemeinheit über Allergie an. Dies erreicht man durch Publikationen über Heusieber, Asthma und Kindheitsallergien durch Radio- und Fernsehreklame und Vorträge über Allergie.

Das National Institute of Allergy and Infectious Diseases leistet fundamentele Forschung auf dem Gebiete der Allergie und gibt auch Geldunterstützungen an Einzelpersonen für deren eigenen Forschungsprobleme. Seit der Gründung dieses Institutes konnte mehr Geld für die Allergieforschung und deren verwandte Gebiete aufgebracht werden als je zuvor.

RESUMEN

Aproximadamente el 10 p 100 de la población de los E E U U padece de una forma mayor de alergia como asma, rinitis u urticaria. La alergia constituye la tercera enfermedad crónica en orden de importancia y causa una pérdida anual de 24 750 000 días de trabajo anuales.

Los principales alérgenos atmosféricos varían grandemente debido a las diferencias geográficas y climáticas. Probablemente el de mayor importancia sea el «ragweed» (Ambrosia) seguido de los polenes de gramíneas de árboles y los esporos de hongos. Los hongos más importantes son *Alternaria* y *Hormodendrum*.

Entre los alérgenos persistentes el polvo de casa desempeña sin duda el papel más importante pero tienen también importancia los epitelios animales y las fibras de algodón. Los alimentos como causa de alergia respiratoria especialmente en adultos no son muy comunes. Como es bien sabido muchos asmáticos tienen alergias no demostrables con frecuentes infecciones de los senos o del árbol bronquial. Estos enfermos son llamados asmáticos «intrínsecos» y tienen asociada una eosinofilia de más del 10 p 100 y en general son de 40 a más años de edad. Las alergias a medicamentosas más frecuentes son debidas a la penicilina y la aspirina.

Diagnostico. Un estudio alérgico completo incluye una cuidadosa historia clínica, examen físico, radiografías de tórax y senos, electrocardiograma, recuentos sanguíneos, estudios del esputo y pruebas respiratorias funcionales. Las pruebas cutáneas son de valor pero no deben sobreestimarse pues a menudo hay falsas reacciones positivas y negativas. La práctica usual en E E U U es la de hacer una primera investigación por cuti-reacción seguida de pruebas intradérmicas con los alérgenos requeridos. En algunos casos se hacen directamente pruebas intradérmicas lo cual puede ser peligroso si previamente no se ha hecho una cuidadosa historia clínica. Los extractos de polen y hongos utilizados son en general al 3 p 100 y 5 p 100 (porcentaje de material seco desengrasado con respecto al volumen de solución extractiva) en solución Buffer salina o en solución glicerinada. Las pruebas cutáneas con extractos de alimentos dejan mucho que desear. El mejor método para diagnosticar una alergia alimentaria es mediante las pruebas de eliminación. Prácticamente las pruebas cutáneas con extractos bacterianos y de alimentos han sido abandonadas en E E U U.

TRATAMIENTO ESPECIFICO La hiposensibilización (desensibilización) con inhalantes polenes y hongos se usa a menudo para el tratamiento del asma y la rinitis, más raramente en el eczema. Nunca se realizan desensibilizaciones en los casos de alergias alimentarias.

SOCIEDADES Y EDUCACIÓN ALERGICA Las dos sociedades más importantes son la American Academy of Allergy y el American College of Allergists. Cada una tiene aproximadamente 1200 miembros, muchos de los cuales pertenecen a ambas. Hay alrededor de 1500 médicos especialistas en alergología que representa el 1 p. 100 del total de médicos.

Para obtener el reconocimiento como especialista son necesarios dos años de estudio en un centro reconocido luego de finalizar la carrera. Hay unas 30 instituciones con programas de especialización reconocidos y el número de especialistas que han cumplido con todos los requisitos es de unos 300.

La Allergy Foundation of America tiene como función primordial la educación popular sobre alergia, la cual se lleva a cabo mediante folletos y programas de radio y televisión.

El Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas se ocupa de problemas de investigación en el campo de la alergia y también provee ayuda financiera a investigadores independientes. Desde la creación de este Instituto los fondos destinados a la investigación en alergia han sido mayores que todos los destinados anteriormente.

VENEZUELLA

par

CARLOS BENAÏM PINTO M. D.

(Caracas)

L'allergie considérée comme spécialité médicale bien définie et individualisée est très récente au Venezuela. En fait l'allergie n'a été pratiquée jusqu'à il y a peu de temps que par les dermatologistes et aussi en proportion mineure par les oto-rhino-laryngologistes, les spécialistes de l'appareil respiratoire et les pédiatres. La conséquence immédiate de cet ordre de choses a été un très lent développement des études allergiques dans le pays et une méconnaissance de son énorme champ d'action et de ses objectifs primordiaux non seulement par le public en général mais aussi par les médecins. Sans exagérer on peut dire qu'on a identifié — et beaucoup de personnes identifient encore — l'allergie avec un simple procédé de laboratoire qui consiste à pratiquer quelques tests cutanés capables d'être effectués par n'importe qui disposant du matériel nécessaire. Il existe même des « laboratoires spécialisés en épreuves allergiques » qui offrent leurs services aux médecins et procurent les antigènes nécessaires pour le traitement. De tels établissements mais aussi les médecins qui ont recours à leur service ignorent que le diagnostic et le traitement du malade allergique exigent quelque chose de plus que l'usage de solutions antigéniques et de seringues hypodermiques. L'existence de spécialistes ayant une solide connaissance en médecine interne et un entraînement — clinique et expérimental — spécifiquement orienté vers les problèmes allergiques était virtuellement inconnue jusqu'à il y a peu de temps au Venezuela.

CONDITIONS ACTUELLES

Pour le million d'habitants que compte Caracas il existe tout au plus quinze praticiens qui font de l'allergie et parmi eux deux ou trois qui la pratiquent exclusivement. La province manque virtuellement de spécialistes entraînés et les malades allergiques sont traités par les médecins praticiens ou les dermatologistes qui n'étudient pas le patient allergique en tenant compte des progrès considérables accomplis par l'allergie dans les vingt ou trente dernières années.

Même à Caracas il n'existe pas de service spécialisé en allergie dans les établissements de l'Assistance Publique auxquels puissent avoir recours la grande masse de malades allergiques sans moyens suffisants pour se faire examiner et traiter à des consultations privées. Leur traitement par les praticiens se réduit à une thérapeutique symptomatique par l'usage des corticoïdes, des antihistaminiques ou de topiques nasaux. Des institutions comme la Sécurité Sociale soucieuses de faire parvenir l'assistance médicale à la masse ouvrière du pays manquent totalement de Services ou Consultations Externes d'Allergie et leurs malades doivent être adressés à des spécialistes privés.

Bien qu'on manque de données numériques sur lesquelles on puisse établir des chiffres statistiques applicables à tout le Venezuela, il est évident que le nombre de malades allergiques est très élevé et peut être même supérieur aux estimations faites aux États Unis. Parmi les enfants la proportion de malades atteints d'allergie cutanée et surtout respiratoire est considérable sans estimation de race ou de position sociale.

L'INFLUENCE DU MILIEU SUR LES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

Le Venezuela, situé en pleine zone tropicale entre les 4° et 12° degrés de latitude Nord, avec une surface de presque un million de km² et des régions rurales très dépeuplées, présente de grandes variations de topographie qui commandent en partie les différences de son climat. Les quatre saisons de climats tempérés n'existent pas; on peut distinguer seulement une saison sèche et une saison de pluies. Les conditions climatiques permettent l'existence permanente de zones vertes et la floraison plusieurs fois par an des arbres, des arbustes et des herbes.

Comme les conditions du milieu ambiant ne sont pas connues à l'intérieur du pays, les données suivantes ne s'appliquent spécifiquement qu'à la région de la capitale, Caracas, située dans une grande vallée, placée entre les chaînes de montagnes qui sillonnent le nord du pays. Son altitude (1 000 m) et la richesse de la végétation lui valent un climat modéré pendant la majeure partie de l'année, avec températures minimum de 15-20° C (60-68° F) et maximum de 30-35° C (86-95°). L'humidité relative de l'air varie entre 35 et 60 %.

Des études sur les pollens atmosphériques n'ont pas été sérieusement approfondies. Elles se heurteront très probablement à la difficulté de ne pas avoir d'époques définies de floraison. L'allergie pollinique existe sûrement, spécialement pour les graminées, comme le prouve l'existence de réactions cutanées positives.

La recherche d'autres agents étiologiques responsables de l'allergie respiratoire dans la région de Caracas est en plein développement. Des études de 1942, Di Prisco a établi la valeur de la poussière de maison comme agent étiologique de l'asthme bronchique. Des études non encore terminées que j'ai commencées il y a dix-huit mois destinées à établir la flore mycologique de l'air de Caracas et son rapport avec les cas cliniques d'allergie respiratoire permettent d'avancer des maintenant l'influence des moisissures atmosphériques comme agents d'allergie nasale et bronchique. Les sports

paraissent être présentes pendant toute l'année dans l'atmosphère avec prédominance de quelques genres pendant certains mois. Enfin la valeur étiologique des émanations d'insectes comme agents d'allergie respiratoire a été analysée par l'auteur à ce même Congrès. Je les considère comme un facteur d'importance dans l'exploration allergique routinière spécialement dans les pays tropicaux en considérant le fort pourcentage des sensibilisations par les malades étudiés.

LA SOCIÉTÉ VENEZUELIENNE D'ALLERGOLOGIE SES ACTIVITÉS

Avec l'enthousiaste initiative du Dr A. Perez Lozano la S.V.A. s'est constituée en 1956 peu après son retour du 2^e Congrès de Rio de Janeiro. Du fait de l'absence d'un nombre suffisant de spécialistes en allergie la Société a été formée de tous les médecins non spécialistes intéressés aux problèmes de l'allergie. Notre Société bien que jeune s'est montrée vigilante pour ce qui touche aux intérêts de l'allergie et exige de ses membres un exercice professionnel digne de notre spécialité. Elle a tenté de susciter un intérêt pour l'allergie dans le milieu médical national en faisant appel à des allergistes étrangers renommés pour exposer les progrès de l'allergie ainsi que ses problèmes les plus importants. Finalement elle travaille activement à la création de services spécialisés dans les Instituts de l'Assistance Publique où pourront être traités convenablement les malades allergiques sans ressources matérielles ainsi que le secteur ouvrier de la population.

Et pour terminer nous croyons qu'on ne pourra susciter un intérêt majeur pour l'allergie et ses problèmes qu'en réalisant les deux projets suivants : a) par un enseignement donné aux jeunes étudiants pendant les cours universitaires et par des cours préparatoires pour les jeunes médecins ; b) par la divulgation des principes fondamentaux de l'allergie dans le public médical et dans le grand public.

a) L'enseignement universitaire de l'allergie a été négligé dans la plupart des Facultés de Médecine. On a l'impression que l'allergie est considérée comme une simple curiosité physiopathologique destinée plutôt à compléter le casse-tête de quelques syndromes morbides et non pas comme affections ayant un mécanisme et une symptomatologie propres. C'est en raison de cette lacune dans leur éducation médicale que les jeunes médecins considèrent avec un certain dédain l'allergie comme spécialité médicale et inconsciemment la transforment en un pot pourri où s'assemblent tous les syndromes morbides d'explication difficile. Si par contre l'étudiant était renseigné dès le début de sa carrière médicale de la portée et des buts déjà atteints par l'allergie ainsi que les nombreuses lacunes existant encore dans son étude les jeunes médecins deviendraient des praticiens bien avertis qui ne traiteraient plus leurs malades avec la médication symptomatique utilisée il y a cinquante ans lorsqu'on ne disposait pas d'autre traitement. Il y en aurait certainement parmi eux qui intéressés par les problèmes de l'allergie se joindraient aux cliniciens et aux chercheurs qui s'efforcent de résoudre les aspects obscurs de son mécanisme de son diagnostic et de son traitement.

b) La meilleure connaissance des symptômes des méthodes de diagnostic, des formes de traitement, etc doit atteindre selon notre avis le grand public. De même que l'on a fait comprendre aux gens de s'abstenir de purgatifs en présence d'une symptomatologie abdominale aiguë nous croyons fermement que ce même public devrait être averti qu'un asthme bronchique est une maladie allergique et non hépatique, et que les progrès modernes permettent dans beaucoup de cas l'établissement d'une étiologie précise. Enfin il faut que le public sache qu'un traitement approprié permet à beaucoup d'asthmatiques de mener une vie normale semblable à celle des personnes non allergiques. Malheureusement la divulgation scientifique a été utilisée par des individus sans scrupules pour servir leurs propres intérêts. Pour cette raison l'information scientifique devra être confiée aux Sociétés scientifiques et les médecins responsables devront être compétents et avoir une conduite professionnelle sans tache. Finalement si l'on considère l'allergie comme un problème de santé publique — et je crois qu'il doit en être ainsi — des organismes internationaux tels que l'Organisation Mondiale de la Santé pourraient contribuer activement aux campagnes d'information et recommander aux gouvernements des différents pays leur appui effectif à ces campagnes d'information publique.

RÉSUMÉ

Le développement des études allergiques a été très lent au Venezuela et son vaste champ d'action ainsi que ses objectifs primordiaux ont été méconnus non seulement par le grand public mais même par les médecins. Sans exagérer on peut dire que l'allergie est identifiée avec la simple application des tests cutanés. L'existence de spécialistes avec une solide connaissance en médecine interne et avec un entraînement clinique et expérimental spécifiquement orienté vers l'allergie était virtuellement inconnue jusqu'il y a peu de temps au Venezuela.

Pour le million d'habitants que compte Caracas il existe au plus quinze praticiens qui font de l'allergie et parmi eux deux ou trois qui la pratiquent exclusivement. La province manque virtuellement de spécialistes entières et il n'y a pas de consultations externes d'allergie dans les établissements de l'Assistance Publique.

Bien qu'on manque de données numériques sur lesquelles on puisse établir des chiffres statistiques il est évident que le nombre de malades allergiques est très élevé et peut être même supérieur aux estimations faites aux États Unis.

L'étude du milieu ambiant au point de vue allergologique est en plein développement dans la région de Caracas, la capitale. La valeur de la poussière de maison comme agent étiologique d'asthme bronchique a été reconnue en 1942 (Di Prisco). J'ai commencé moi-même il y a déjà dix-huit mois l'étude de la flore mycologique et sa relation avec les cas d'allergie respiratoire et je peux assurer dès maintenant le rôle des moisissures atmosphériques dans leur étiologie. L'importance des émanations d'insectes a été

analysee à ce même Congrès et je les considère d'importance dans l'exploration des maladies allergiques surtout dans les pays tropicaux

La Société Vénézuélienne d'Allergologie s'est constituée en 1956 sous l'enthousiaste initiative du Dr A. Pérez Lozano Fille

vigilante en ce qui

l'attention sur se

nationaux et étr

tations Externes de

Nous croyons q

repose sur les deux

- a) l'enseignement des jeunes étudiants à l'Université et la création de cours préparatoires pour les jeunes médecins
- b) l'orientation et la divulgation des principes fondamentaux de l'allergie dans le public médical et dans le grand public

SUMMARY

The notion of allergy has spread very slowly in Venezuela the public and even the physicians have for many years overlooked its essential features and underestimated its wide range of action

Without exaggeration one may say that in

ence has

Spe

and e

last p

In Caracas a city of a million inhabitants there are at the utmost 15 physicians practising allergology and only three outspoken specialists

The country practically lacks of specialists and there are no allergological medical advising centers in public hospitals

Although no statistical figure are available there is obviously a very large number of allergic patients and they run into higher figures than what has been estimated in the U S A

In the district of Caracas the capital the medicine is being intensively studied from the allergological point of view

The importance of house dust as asthmagen is

gnized ever

and

etic

"

"

cor

of

1

the enth

This

draw the

or foreign allergologists

Active work is being done to create external consulting centers in public

hospitals

by national

b) La meilleure connaissance des symptômes des méthodes de diagnostic des formes de traitement etc doit atteindre selon notre avis le grand public. De même que l'on a fait comprendre aux gens de s'abstenir de purgatifs en présence d'une symptomatologie abdominale aiguë nous croyons fermement que ce même public devrait être averti qu'un asthme bronchique est une maladie allergique et non hépatique, et que les progrès modernes permettent dans beaucoup de cas l'établissement d'une étiologie précise. Enfin il faut que le public sache qu'un traitement approprié permet à beaucoup d'asthmatiques de mener une vie normale semblable à celle des personnes non allergiques. Malheureusement la divulgation scientifique a été utilisée par des individus sans scrupules pour servir leurs propres intérêts. Pour cette raison l'information scientifique devra être confiée aux Sociétés scientifiques et les médecins responsables devront être compétents et avoir une conduite professionnelle sans tache. Finalement si l'on considère l'allergie comme un problème de santé publique — et je crois qu'il doit en être ainsi — des organismes internationaux tels que l'Organisation Mondiale de la Santé pourraient contribuer activement aux campagnes d'information et recommander aux gouvernements des différents pays leur appui effectif à ces campagnes d'information publique.

RÉSUMÉ

Le développement des études allergiques a été très lent au Venezuela et son vaste champ d'action ainsi que ses objectifs primordiaux ont été méconnus non seulement par le grand public mais même par les médecins. Sans exagérer on peut dire que l'allergie est identifiée avec la simple application des tests cutanés. L'existence de spécialistes avec une solide connaissance en médecine interne et avec un entraînement clinique et expérimental spécifiquement orienté vers l'allergie était virtuellement inconnue jusqu'il y a peu de temps au Venezuela.

Pour le million d'habitants que compte Caracas il existe au plus quinze praticiens de la pratique allergique.

1. Assistance Publique

Bien qu'on manque de données numériques sur lesquelles on puisse établir des chiffres statistiques il est évident que le nombre de malades allergiques est très élevé et peut être même supérieur aux estimations faites aux États Unis.

L'étude du milieu ambiant au point de vue allergologique est en plein développement dans la région de Caracas la capitale. La valeur de la poussière de maison comme agent étiologique d'asthme bronchique a été reconnue en 1942 (Di Prisco). J'ai commencé moi-même il y a déjà dix-huit mois l'étude de la flore mycologique et sa relation avec les cas d'allergie respiratoire et je peux assurer dès maintenant le rôle des moisissures atmosphériques dans leur étiologie. L'importance des émanations d'insectes a été

RESUMEN

El desarrollo de los estudios alérgicos ha sido muy lento en Venezuela y su vasto campo de acción así como sus objetivos primordiales han sido desconocidos no solamente por el público en general sino también por los médicos. Sin exagerar puede decirse que la alergia está identificada con la simple realización de las pruebas cutáneas. La existencia de especialistas con una sólida preparación en medicina interna y con suficiente experiencia clínica y práctica era virtualmente desconocida hasta hace poco tiempo en Venezuela.

En Caracas con un millón de habitantes hay solamente quince médicos que hacen alergia de los cuales sólo dos o tres de manera exclusiva. En el interior del país no hay prácticamente especialistas y en los establecimientos de la Asistencia Pública no hay consultorios externos dedicados a las enfermedades alérgicas.

Si bien no hay cifras sobre las que se puedan establecer estadísticas es evidente que la frecuencia de las enfermedades alérgicas es elevada y tal vez superior a la frecuencia observada en los Estados Unidos de Norteamérica.

El estudio de los alérgenos ambientales de la región de Caracas está en pleno desarrollo. La importancia del polvo doméstico como alérgeno causante del asma bronquial ha sido reconocido en 1942 por Di Prisco y el estudio de la flora micológica ambiental iniciado por el autor hace diez y ocho meses indica que los hongos tienen un papel etiológico considerable. Se considera asimismo la importancia de las emanaciones de insectos sobre todo en las zonas tropicales.

La Sociedad Venezolana de Alergología ha sido constituida en 1956 bajo la entusiasta iniciativa del D. Pérez Lozano y se ha mantenido vigilante en todo lo que concierne al papel de la alergia y trata de atraer la atención sobre su importancia mediante conferencias periódicas de alergistas nacionales y extranjeros. Trabaja asimismo activamente para promover la creación de consultorios externos en los institutos de la Asistencia Pública.

El interés que pueda suscitarse por la especialidad alérgica reposa sobre dos principios: la enseñanza dada en la Universidad y los cursos para postgraduados y la divulgación de los temas de alergia entre los médicos y el público en general.

CHILE *

Zoltan BERNATH

(Cátedra de Introducción a la Medicina

Universidad de Chile y Servicio de Alergia del Servicio Nacional de Salud
Santiago de Chile)

El Comité de Programación del III Congreso Internacional de Alergia me ha encomendado la honrosa tarea de exponer a este Congreso la situación general y los problemas relacionados con el tratamiento y prevención de las enfermedades alérgicas en Chile.

Para abordar problema tan interesante me permite exponer en primer lugar las condiciones geográficas climáticas y meteorológicas estrechamente vinculadas con la patogenia de las enfermedades alérgicas.

Geográficamente Chile es un país largo y estrecho que se extiende de Norte a Sur entre los paralelos 18 y 55 y de Este a Oeste entre el mar y la cordillera de los Andes que constituye las fronteras naturales hacia la República Argentina.

La República de Chile es uno de los países más largos del mundo su longitud es de casi 5 000 kilómetros y por consiguiente tiene zonas climáticas muy variadas. En el norte del país hay clima tropical y subtropical. El centro del país posee un clima parecido al del Mediterráneo mientras que en el sur de Chile encontramos un clima frío y lluvioso parecido al de los países nórdicos.

La población está constituida por los chilenos auténticos descendientes de los conquistadores españoles y por los descendientes de los inmigrantes de las diferentes razas. En orden de importancia etnográfica son españoles alemanes italianos yugoslavos árabes húngaros franceses ingleses noruegos rusos etc. Cada nacionalidad y raza se ha ubicado en la zona geográfica y climática que más semejanza tenía con su país de origen.

La población total de Chile asciende a 7 080 000 habitantes que se distribuyen a lo largo del territorio nacional pero sin lugar a duda preferentemente en la zona central cuya población asciende a más de 3 000. Santiago, bella capital de Chile, tiene 1 500 000 habitantes.

Por razones de la densidad demográfica nuestra exposición se va a referir especialmente a las condiciones de la zona central de Chile. Esta zona consiste en mesetas verdes de abundantes aguas y de gran variedad de vegetación donde se encuentran casi todos los representantes de la flora de Europa y de Norte América. Abundan las gramíneas y los árboles de

* Ce rapport nous étant parvenu tardivement il nous a été impossible d'en préparer les résumés.

sombra y frutales. Hay grandes extensiones de bosques naturales y plantados de pino y de eucaliptos. Al clima de la zona central de Chile se adaptan fácilmente las plantas de Europa. Este clima se caracteriza por veranos calurosos y secos sin lluvia. Hay grandes variaciones de temperatura en las 24 horas del día: un día de verano puede ascender a 36° Celsius en el día y bajar a 10° Celsius en la noche. Lluve únicamente en el invierno y la cantidad caída durante el año asciende sólo a 250-300 mm, que es una cifra bastante baja y no alcanzaría a los cultivos si no fuera por las abundantes aguas de riego provenientes de la nieve de las montañas que circundan el valle de la zona central. En el resto del año que comprende 8 meses sólo llueve en forma excepcional unos pocos milímetros. Esto constituye un factor muy importante en el problema de las alergias: los árboles *alérgenos* siguen actuando mucho después de la época de la polinización porque los pólenes quedan en parte adheridos a las hojas y frutos y en parte mezclados al polvo de las calles y de las habitaciones, justamente por falta de la lluvia purificadora. Por la misma razón los polvos y pelusas industriales provenientes de grandes hilanderías, industrias químicas, etc., contaminan al aire por largos periodos del año.

POLINOSIS EN CHILE

Ha sido estudiado por médicos especialistas con la colaboración de botánicos de la Universidad de Chile y del Ministerio de Agricultura y se ha preparado la lista de las plantas alergénicas y un Calendario de Polinización para la zona central. Además numerosas memorias de prueba se han dedicado al estudio de los pólenes y hongos recogidos en los *anemómetros* y sobre la naturaleza antigénica netamente chilena como el litre. Por ser una planta netamente chilena y de gran poder alergogénico le daremos el sitio de honor en este resumen.

Las diferentes tribus aborígenes que constituyeron la primitiva población de Chile conocían ya las propiedades del árbol originario del país llamado litre y sus efectos nocivos sobre el hombre. Los araucanos consideraban que era un «árbol maligno» y siniestro en cuya sombra se enfermaba el que pasaba por allí. La primera descripción fidedigna de la acción dañina del litre data del siglo XVII y fue hecha por el padre jesuita Diego de Rosales. Los conocimientos modernos sobre el litre se deben al Prof. Alejandro Reyes quien en su magnífica monografía describe la historia, etiología, patogenia y clínica de la «Enfermedad de Litré». En resumen los accidentes desarrollados en la especie humana bajo la acción de los principios tóxicos de la litrea cáustica pertenecen a la categoría de las manifestaciones alérgicas y son causadas por el contacto directo del árbol por sus pólenes, por sus resinas volátiles y aun por el humo de leña de litre o por la «cuerpa de Litré» que como humus se usa extensamente en Chile como fertilizante de parques y jardines. De aquí que las manifestaciones alérgicas al litre pueden producirse en cualquier época del año. El cuadro clínico originado por el Litré corresponde a una dermatitis alérgica aguda y grave que se localiza no sólo en el sitio del contacto sino que se propaga en forma rápida en gran extensión y ataca de preferencia a los tejidos laxos formando grandes edemas de Quincke en los párpados, escroto, etc. Hay compromiso del estado gene-

ral temperaturas altas leucocitosis etc La evolución espontánea puede ser de varias semanas y en la mayoría de las veces cura con restitución *ad integrum* Sin embargo puede tomar la forma de un eczema crónico que resiste a todo tratamiento sintomático Los enfermos quedan sensibles al litre toda la vida ya que el primer ataque no los deja inmunes

El tratamiento consiste en desensibilización específica para cuyo efecto se usan extractos acuosos de las hojas del litre que tienen mayor poder antigénico que los extractos de las fracciones liposolubles El resultado es espectacular ya a la primera o segunda dosis intradérmica del antígeno se produce una remisión rápida de la sintomatología clínica y la evolución se acorta en muchos días ya que generalmente al cabo de 6-8 días de tratamiento el enfermo se halla asintomático No todas las personas son afectas a la acción del litre sino especialmente los alérgicos pero también es posible en individuos que nunca han presentado manifestaciones alérgicas Se puede calcular que el 30 p 100 de todos los casos de dermatitis alérgicas en Chile son causadas por el litre

Para la determinación de las plantas más importantes en la etiología de la polinosis hemos estudiado más de 10 000 especies de las cuales se hizo la selección aplicando los cinco postulados de Thomen se han preparado más de 300 extractos de pólenes y se ha estudiado su actividad biológica en clínica Los resultados de esta investigación se aprecian en el cuadro N° 1 La frecuencia de la polinosis en Chile es bastante considerable Alrededor del 4 p 100 de la población total está afectado Sin embargo existen polinosis endémicas también con una incidencia mucho mayor Así en el barrio Nuñoa de Santiago casi el 50 p 100 de la población está afectado por el polen del *platanus occidentalis* que florece en el mes de septiembre y causa estragos entre los vecinos del barrio

En una encuesta personal que practicamos recorriendo algunas calles casa por casa se pudo comprobar que en todas las casas había una o más personas que sufrían de fiebre de heno rinitis conjuntivitis o dermatitis en el mes de septiembre todos los años debido a los pólenes del plátano Sin embargo y a pesar de la evidencia clínica nunca hemos podido preparar un extracto verdaderamente activo del polen del plátano oriental y sólo obtuvimos reacciones cutáneas de mediana intensidad y resultados terapéuticos también medianos ¿A qué se debe este fracaso? Dejo planteado este problema a los distinguidos especialistas que asisten a este gran Congreso Internacional de Alergia y pido su colaboración para la solución de este problema clínico y terapéutico tan importante para la salud de la población de Santiago de Chile

Otro aspecto interesante es la alergia industrial

El cultivo del cañamo y su consiguiente elaboración industrial han producido un problema sanitario importante por las manifestaciones morbosas que se han presentado en los numerosos obreros de esta industria

El Servicio Nacional de Salud pidió ayuda a nuestro Servicio de Alergia y hemos estado trabajando en los mismos terrenos de cultivo durante 6 semanas en la región de los Andes en colaboración con el Dr Martins la putrefacción del cañamo se hace en grandes pozos artificiales donde el obrero trabaja sumergido hasta la cintura después el cañamo se pone en fardos para secar al sol y al final pasa por la tascaduría donde se tritura el

cañamo y se extrae la fibra. Durante todos estos procesos mecanizados se produce gran cantidad de polvos industriales que el obrero inhala continuamente a pesar que se trabaja en galpones abiertos.

Nuestros estudios demostraron la presencia de gran cantidad de esporas de hongos (*aspergillus flavus*, *penicillium sanguineum* y *rhizopus*) que junto con los extractos del polvo del cañamo dieron cutirreacciones intensamente positivas en los obreros afectados. Estos obreros sufrieron de un cuadro mórbido que comenzó a las pocas semanas de iniciado el trabajo y consistía en conjuntivitis y rinitis y una bronquitis de tipo asmático. Algunos obreros han presentado manifestaciones cutáneas de tipo alérgico como dermatitis por contacto y edemas Quincke de los párpados y escroto.

Se ha comprobado que el 40 p 100 de los obreros estaba clínicamente enfermo, 20 p 100 con manifestaciones asmáticas y 20 p 100 con otras afecciones.

Las cutirreacciones dieron resultados positivos en el 67 p 100 de los casos. En todos estos se ha hecho tratamiento desensibilizante con muy buenos resultados clínicos. El 72 p 100 de los enfermos desensibilizados pudo volver a su trabajo sin sufrir molestias alérgicas ulteriores durante el tiempo de observación de 2 años.

Así en esta forma la colaboración de un servicio de alergia ha podido solucionar un problema de higiene industrial de primer orden.

En Chile el problema general de la Alergia es semejante a otros países, si bien es cierto que el clima y condiciones de higiene ambiental e higiene industrial a pesar de los grandes progresos logrados favorecen y provocan enfermedades alérgicas.

El número de personas afectadas es muy considerable y abarca todas las capas sociales de la población.

Para la atención de las enfermedades alérgicas se dispone de la siguiente organización:

Consultorios externos en las diferentes clínicas universitarias y hospitales, en Santiago tenemos 3 servicios de alergia y en provincias 4 servicios semi-completos.

El número de especialistas en alergia es reducido debido a que en Chile no está reconocida como especialidad independiente sino como anexa a medicina interna.

La Facultad de Medicina no tiene cursos especiales de alergia para los alumnos sino alguno de nosotros en calidad de Profesores Auxiliares hace 5 — 6 clases al año en los cursos regulares de medicina interna y de semiología.

La Escuela de Post Graduados hace cursos cortos de alergia para médicos en Santiago y provincias.

La Sociedad de Alergia de Chile está funcionando desde el año 1946 y actualmente tiene 8 miembros activos, 6 especialistas de otros ramos que no pagan cuotas y 17 miembros honorarios que comprenden nuestros más distinguidos Profesores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

SUISSE

par

Georges BICKEL

(Clinique médicale Hôpital Cantonal Genève)

Les aspects médico sociaux des maladies allergiques peuvent être envisagés de deux façons différentes selon qu'on considère le rôle tenu par les facteurs sociaux dans la genèse des affections allergiques ou selon qu'on étudie les repercussions sociales de ces affections en tant que facteurs de mortalité et d'incapacité de travail.

Il a été souvent répété que les maladies allergiques étaient des « maladies de la civilisation ». Cette affirmation n'est pas complètement exacte. Les Anciens connaissaient plusieurs des affections auxquelles nous attribuons aujourd'hui une origine allergique et ces mêmes affections observent bien qu'avec une fréquence moins grande qu'en Europe et aux États Unis d'Amérique chez diverses peuplades demeurées primitives. Le mot grec *asthma* qui signifie hâlelement se trouve une dizaine de fois dans l'œuvre d'Hippocrate et l'arrêtée au milieu du second siècle de notre ère a donné de la crise d'asthme une description qui est demeurée classique. Il n'en est pas moins vrai que la nature de plus en plus artificielle de notre alimentation, la pollution de plus en plus marquée de l'atmosphère et l'utilisation industrielle sans cesse grandissante de corps chimiques nouveaux ont développé dans une mesure considérable le nombre des antigènes auxquels l'homme est susceptible de se sensibiliser.

Beaucoup plus agressive encore que ces facteurs généraux de sensibilisation la chimiothérapie moderne avec sa création quotidienne de plusieurs dizaines de produits nouveaux est devenue la grande pourvoyeuse de maladies allergiques. La plupart de nos médicaments synthétiques actuels sont en effet susceptibles dans certaines conditions et surtout chez certains sujets prédisposés de jouer le rôle d'allergènes complets ou partiels et leur introduction en thérapeutique a provoqué en plus d'une floraison particulièrement abondante de manifestations allergiques classiques, l'apparition de plusieurs syndromes nouveaux tels que l'agranulocytose et diverses hémopathies thrombocytopéniques et hémolytiques, syndromes qui sont le résultat indiscutable d'un processus immunologique de nature allergique.

En dehors des allergènes eux-mêmes certains facteurs d'ordre social jouent dans la production des réactions de sensibilisation un rôle qui ne

doit pas être sous-estimé. On a souvent signalé que les classes intellectuellement et socialement les plus élevées comportaient une proportion particulièrement forte de sujets allergiques. La statistique d'ailleurs discutable de Clarkson (1937) indique parmi 300 asthmatiques de moins de vingt ans 75 p. cent d'élèves au-dessus de la moyenne, 24 p. cent d'élèves moyens et 1 p. cent seulement d'élèves médiocres.

On sait d'autre part que la fréquence du rhume des foins est notablement moins grande dans la population des campagnes que dans les populations urbaines. Il est vrai que cette discordance peut s'expliquer par le fait que le contact répété avec les allergènes constitue un facteur de désensibilisation, tandis que les contacts intermittents s'ils n'exaspèrent pas toujours la sensibilité s'opposent dans la règle à son atténuation.

Quant aux facteurs psychosomatiques et émotionnels dont l'intervention est certainement plus fréquente chez les gens cultivés que chez les illettrés, ils ne jouent qu'un rôle secondaire en ce qui concerne le processus de sensibilisation lui-même. Ils présentent en revanche, une grande importance en tant qu'éléments de déclenchement ou d'aggravation des paroxysmes chez les sujets sensibilisés, comme le prouve l'exemple bien connu de Trousseau. On sait d'autre part que la poussée d'urticaire déclenchée par l'ingestion occasionnelle de homard ou de moules peut se perpétuer durant de longs mois, alors que le sujet n'a plus eu le moindre contact avec l'allergène nocif et que son organisme peut en être considéré comme débarrassé. L'intervention du système nerveux, et plus particulièrement du système neuro-vegetatif, contribue activement à ce phénomène de persévérance.

Les répercussions sociales des maladies allergiques ont été jusqu'ici beaucoup moins étudiées que le rôle des conditions sociales dans la genèse de ces affections. Quelques statistiques intéressantes ont pourtant été publiées aux États-Unis d'Amérique et en Angleterre, statistiques qui étudient plus particulièrement l'importance de l'asthme comme facteur de mortalité et d'incapacité de travail.

Ces statistiques sont en bon accord en ce qui concerne la mortalité de l'asthme. Un peu moins du 1 p. cent des décès — en prenant les moyennes de dix ans — sont dus à l'asthme, ceci aux États-Unis d'Amérique comme en Angleterre et en Suisse. Mais tandis que la proportion des décès dus à l'asthme paraît avoir diminué d'un peu plus d'un tiers dans les pays anglosaxons, le phénomène inverse a été enregistré en Suisse. Il est toutefois probable que cette discordance est plus apparente que réelle et qu'elle tient en partie à la façon dont sont pratiquées les enquêtes. Il est en effet souvent difficile d'apprécier si la cause du décès d'un asthmatique est due à l'asthme lui-même ou si il faut l'attribuer surtout à l'emphysème, à l'insuffisance cardiaque ou à la bronchopneumonie qui se sont greffés sur l'asthme.

En dehors de l'asthme, les maladies allergiques classiques telles que le rhume des foins, les urticaires et la migraine ne présentent qu'une importance sociale mineure, du fait que la mortalité en est insignifiante et que les progrès réalisés dans le traitement de ces affections ont réduit à un minimum les jours d'incapacité de travail qui en sont la conséquence. Il n'en est pas de même des dermatites du contact qui provoquent souvent des incapacités de travail prolongées et peuvent contraindre à des changements de profession.

Beaucoup plus grande, cependant, est l'importance sociale des allergies

medicamenteuses rançons inevitables des progres thérapeutiques de notre siècle. Elles frappent dans le monde des centaines de milliers de sujets compliquant l'évolution de leur maladie retardant leur convalescence et posant fréquemment de difficiles problèmes de traitement. Elles peuvent

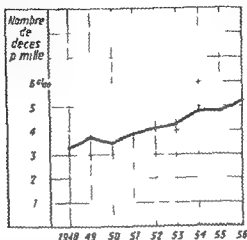


FIG. 1. — Statistique des décès par asthme en Suisse de 1948 à 1956 (asthme considéré comme cause primaire de la mort)

même aboutir tel le choc anaphylactique pénicillinique à un évènement quasi foudroyant. Lorsqu'on substitua il y a une douzaine d'années la pénicilline aux sulfamides en vue du traitement des infections à streptocoques et à pneumocoques on nourrissait l'espoir de supprimer l'inconvénient majeur

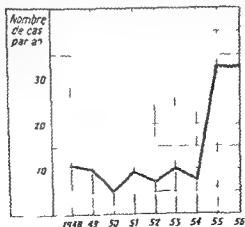


FIG. 2. — Nombre de sujets hospitalisés à la Clinique médicale de Genève de 1948 à 1956 pour allergies médicamenteuses graves

des dérivés de la sulfanilamide qu'on considérait comme trop allergisants. L'espoir rapidement déçu puisque plusieurs centaines d'individus, victimes d'accidents anaphylactiques mortels payent chaque année leur tribut à la « reine des antibiotiques ». Constatation d'autant plus navrante que la plupart des malades ainsi frappés avaient reçu l'injection meurtrière à l'occasion d'un état infectieux bénin pour le traitement duquel l'emploi de la pénicilline était sinon contre indiqué du moins superflu.

Si les antibiotiques et les sulfamides constituent les facteurs les plus importants des réactions médicamenteuses aujourd'hui observées c'est d'ailleurs plus en raison de l'énorme fréquence de leur emploi qu'en raison d'une intrinsèque particulière de leur pouvoir allergisant. D'autres produits moins utilisés sortent à ce point de vue plus nocifs et il n'est guère de médicament de nos pharmacopées modernes qui ne puisse être la cause d'une réaction allergique occasionnelle. L'agressivité de la pénicilline tient à la trop grande facilité avec laquelle les médecins la prescrivent et les malades la réclament. Parmi 100 adultes que nous avons récemment interrogés il n'en était que 18 qui n'avaient jamais reçu de pénicilline et parmi les 82 qui en avaient reçu 8 seulement avaient souffert d'une maladie pour le traitement de laquelle l'indication de la pénicilline était indiscutable.

C'est dire qu'une plus juste estimation des indications thérapeutiques constituera le meilleur moyen — et peut être le seul moyen — d'éviter que les médications modernes fierte justifiée de notre siècle ne prennent rang parmi les causes majeures de la morbidité humaine.

RÉSUMÉ

Les maladies allergiques ont pris du fait de l'orientation de notre alimentation et de l'utilisation industrielle ou thérapeutique d'une foule de produits nouveaux une importance de plus en plus prépondérante. Celle-ci se manifeste non seulement par une abondante floraison de réactions allergiques classiques mais aussi par l'apparition de syndromes nouveaux tels que l'agranulocytose et diverses hémopathies hémolytiques ou thrombocytopéniques.

Les facteurs sociaux qui ont entraîné la diffusion des états allergiques interviennent également dans la prédisposition à ces états. Les classes intellectuellement et socialement les plus développées sont en effet frappées de façon sélective et il n'est pas douteux que les facteurs psychosomatiques et émotionnels qui ne jouent qu'un rôle secondaire en tant qu'agents de sensibilisation présentent une grande importance comme éléments de déclenchement ou d'aggravation des paroxysmes chez les sujets sensibiles.

Les maladies allergiques d'autre part comportent d'importantes repercussions sociales non seulement comme facteurs de mortalité mais plus encore en tant que facteurs d'incapacité de travail. Alors que l'asthme occupait à ce point de vue jusqu'à peu d'années une situation dominante ce sont aujourd'hui les allergies médicamenteuses rançons inévitables des progrès thérapeutiques de notre siècle qui l'ont supplantée dans ce rôle. Les

sulfamides et les antibiotiques se sont revêlus du fait de la généralisation de leur emploi particulièrement agressifs et sont responsables de nombreux décès dont beaucoup sont malheureusement dus à des applications abusives de ces produits

SUMMARY

During the last years allergic diseases have become more and more prevalent in connection with the changes in our food and also with the increasing use of industrial and therapeutic chemical compounds

The clinical manifestations of allergic syndromes are characterized not only by the classical reactions but also by the appearance of new syndromes such as agranulocytosis various hemolytic or thrombocytopenic hemopathias

Social factors have contributed to the diffusion and also to the predisposition to the increase of allergic states. The intellectual and more socially advanced classes are electively affected with this type of disease and there is no doubt that emotional and psychosomatic factors while playing only a minor role as sensitization agents do have a great importance as eliciting and aggravating factors in allergic patients

On the other hand allergic diseases have important social repercussion not only as causes of death but also as causes of loss of work. While asthma has been the prevalent disease in this respect until the last years drug reactions are now becoming the main cause of allergic reactions due to the abusive use of therapeutic agents. Sulfonamides and antibiotics appear to be particularly aggressive and responsible for numerous deaths cases of which many are due to useless applications of these drugs

ZUSAMMENFASSUNG

Die allergischen Erkrankungen haben an Bedeutung steigend zugenommen im Hinblick auf unsere Ernährung und auf die industrielle und therapeutische Anwendung von Unmengen neuer Produkte. Abgesehen von den klassischen allergischen Reaktionen in weitester Verbreitung gibt es auch gewiss neue Syndrome wie die Agranulocytose und verschiedene hämolytische Hamopathien oder Thrombozytopenien.

Soziale Umstände die einerseits die Verbreitung allergischer Zustände zur Folge haben bedingen in gleichem Maße ihre Disposition. So sind zum Beispiel die intellektuell und sozial besonders hochstehenden Klassen nahezu elektiv betroffen und es besteht kein Zweifel daß psychosomatische und emotionalen Faktoren die im Hinblick auf die Sensibilisationsmittel nur eine zweitrangige Rolle spielen eine große Bedeutung bezüglich der Auslösung oder Verschlimmerung der Anfälle bei sensibilisierten Kranken zukommt.

Die allergischen Erkrankungen erlauben andererseits wichtige soziale Rückschlüsse nicht nur in Bezug auf die Mortalität sondern vor allem im Zusammenhang mit Arbeitsfähig- bzw. unfähigkeit. Von diesem Gesichtspunkt aus kam dem Asthma als solchem bis vor wenigen Jahren eine überragende Stellung zu. Heute sind es jedoch die medikamentösen

Allergien die es — die therapeutischen Fortschritte unseres Jahrhunderts stark beeinträchtigend — aus dieser Rolle verdrängt haben. Sulfonamide und Antibiotika haben sich — als Folge des übermäßigen Ansehens als besonders aggressiv herausgehoben — sicherlich für zahlreiche

RESUMEN

Debido a la orientación de nuestra alimentación y a la utilización industrial y terapéutica de una gran cantidad de sustancias nuevas las enfermedades alérgicas han tomado una importancia cada vez mayor. Esto se manifiesta no solamente por el aumento de las reacciones alérgicas clásicas sino también por la aparición de síndromes nuevos como la agranulocitosis y diversas hemopatías hemolíticas o trombopénicas.

Los factores sociales que han arreado la difusión de los estados alérgicos intervienen asimismo en la predisposición a esos estados. La clase intelectual y de mejor condición social son en efecto las más afectadas. No hay duda que los factores psicósomáticos emocionales que desempeñan un papel secundario como agentes de sensibilización presentan una gran importancia en la aparición y agravación de los síntomas en los sujetos sensibles.

Por otra parte las enfermedades alérgicas tienen gran repercusión social no sólo como factores de mortalidad sino especialmente como factores de incapacidad de trabajo. En tanto que el asma ocupaba hasta hace pocos años una posición dominante desde ese punto de vista actualmente son las alergias medicamentosas consecuencia inevitable del progreso terapéutico de nuestro siglo que lo han suplantado. Las sulfamidas y los antibióticos son especialmente agresivos y dado su uso generalizado son la causa de muchos accidentes fatales provocados a veces por su empleo abusivo.

FRANCE

par

Pierre BLAMOUTIER

(Clinique Médicale Propédeutique de l'Hôpital Broussais Paris)

C'est en France que Richet et Portier découvrirent en 1904 l'anaphylaxie

C'est en France qu'en 1914 les premiers Vidal et ses collaborateurs démontrèrent que certains asthmes et certaines urticaires étaient des syndromes relevant d'un mécanisme comparable à celui que l'on observe dans l'anaphylaxie expérimentale

Personne à l'époque n'aurait pu soupçonner toute l'importance qu'allait prendre en clinique les *affections allergiques*. La notion d'allergie a été appliquée depuis lors en effet à de nombreux faits observés dans tous les domaines de la pathologie

Certaines de ces maladies peuvent avoir des répercussions sociales et économiques très étendues. Ce seront surtout celles dont les manifestations sont d'ordre *respiratoire* (asthme nasal et trachéo-bronchique) et *cutané* par allergie tissulaire (dermites) plus que par allergie humorale (urticaire, œdème de Quincke et certains eczemas)

Les manifestations allergiques d'origine *digestive* (certaines gastrites et colites), *nerveuse* (divers cas de migraine), *oculaire* (quelques conjonctivites), *renale* (les néphrites streptococciques notamment), *articulaire*, *cardio-vasculaire*, *sanguine* ne peuvent pas être considérées comme susceptibles d'avoir dans ce domaine un semblable retentissement

Si les représentants de quarante Nations qui prennent part à ce Congrès ont sur les diverses affections allergiques des conceptions théoriques qui doivent être assez voisines ils peuvent avoir par contre à leur sujet tant au point de vue social qu'économique des opinions différentes qui méritent d'être exposées en commun

La France fut le berceau de l'anaphylaxie donc de l'allergie. Jusqu'à ces dernières années néanmoins rares furent les médecins français qui s'occupèrent des divers problèmes que l'allergie allait poser en clinique

Actuellement leur nombre va croissant. Mais les spécialistes en allergologie restent exceptionnels. Cette branche de la médecine n'est pas considérée en France comme une spécialité, elle n'est d'ailleurs pas reconnue par l'Ordre National des Médecins ni par la Sécurité Sociale. Beaucoup parmi les médecins qui s'intéressent spécialement aux questions allergiques exercent la médecine générale, les autres sont des pneumologues, des pédiatres, des dermatologues, mais ils ne sont pas des allergologues spécialisés. Aussi conservent-ils l'esprit clinique et critique fait de bon sens du médecin qui ne rapporte pas comme de nombreux spécialistes toutes les manifestations pathologiques qu'ils observent à la seule spécialité qu'ils exercent.

La première consultation des Maladies Allergiques ouverte dans les hôpitaux parisiens (service du Professeur Pasteur Vallery Radot) rattachée actuellement à la Clinique Propédeutique de l'École de Médecine de Paris a reçu, depuis trente quatre ans un grand nombre de malades présentant des affections allergiques les plus diverses. Plusieurs milliers y ont subi ces dernières années un traitement régulier de désensibilisation spécifique.

D'autres consultations hospitalières ont été ouvertes ces dernières années à Paris et dans certaines villes de province, Marseille, Bordeaux, Reims, Strasbourg notamment. Elles y reçoivent de nombreux malades et sont en plein développement.

La plupart des médecins français devenus allergologues ont fréquenté les écoles parisiennes de Pasteur Vallery Radot et de Izanck, promoteurs en France de l'allergologie.

Un cours annuel destiné aux médecins qui s'intéressent à l'allergologie est donné chaque année à la Clinique Propédeutique de l'École de Médecine de Paris. Le Professeur Pasteur Vallery Radot et ses collaborateurs y exposent les divers sujets se rapportant à la partie clinique. Hâspern et ses élèves y traitent en détail l'allergie et l'immunologie expérimentale.

La Sécurité Sociale ne comprend pas toujours en France toute l'importance des soins donnés par le médecin allergologue. Le diagnostic exact qu'il porte d'une dermatose ou d'un asthme allergique dont la nature a été jusqu'alors méconnue, certaines thérapeutiques délicates qui ne sont pas toujours exemptes de danger, telle la désensibilisation faite avec certains extraits allergéniques. La valeur de l'acte professionnel allergologique n'a souvent guère plus d'importance à ses yeux qu'un diagnostic d'asthme ou de bronchite banal, qu'une prise de sang pour un examen biologique. Et pourtant, comme l'absentéisme pourrait être réduit, comme de nombreux médicaments d'un prix élevé ne seraient pas aussi facilement prescrits, si le médecin ne se contentait pas de porter seulement le diagnostic symptomatique d'asthme, cherchant toujours à en connaître l'origine allergique! Nombreuses sont les observations qui le prouvent. Une parmi tant d'autres va nous permettre de montrer toute la valeur sociale et son retentissement économique d'un diagnostic étiologique correctement porté.

Une jeune fille de 18 ans asthmatique depuis l'âge de 18 ans a été des crises quotidiennes qui ne se produisent qu'à son domicile familial. Elle n'a jamais bénéficié des multiples traitements qu'on lui avait fait faire. Ces derniers ne consistaient qu'en médicaments symptomatiques atteignant des sommes fort élevées remboursées par la Sécurité Sociale à 80 p. 100 au début puis en totalité. Cette jeune fille totalisait en quatre ans 58 jours d'arrêt de travail. Des cures thermales lui furent prescrites, elles restèrent inefficaces puisque la malade n'a eu des crises d'asthme que chez elle. On l'a traitée pendant trois ans à la clinique de Longueuil. Elle est donc avec la couverture intégrale de tous ses frais. Ce fut à l'occasion de l'Assurance Invalidité discutée à son sujet que le médecin expert en pneumologie de la Sécurité Sociale demanda mon avis sur son cas.

Or dans la loge de concubinage de ses parents vivaient trois chats. Une épreuve faite et un extrait de poils de chat fut extrêmement positif. Elle me montra que le diagnostic et l'obligation d'asthme allergique à ces phanères était certain.

Pour obtenir des parents l'éloignement des chats et le nettoyage soigné de la loge à l'aspersion toutes fenêtres ouvertes il fallut que le médecin expert menaçât l'intéressée de lui faire supprimer tout remboursement de ses frais de maladie. Dès que les chats disparurent de la loge et que l'aspersion des poils qu'ils y avaient semés depuis de nombreuses années fut faite les crises d'asthme cessèrent aussitôt et la malade put reprendre sans délai normalement son travail.

Par suite de la méconnaissance d'un diagnostic et obligation qui l'était pourtant facile de porter le cas de cette jeune fille coûta fort cher à la Sécurité Sociale. Il résulte de l'entraîner encore pour une durée indéterminée dans des frais considérables.

Jusqu'à ces dernières années nous étions en France tributaires des pays étrangers pour la fourniture de substances allergiques destinées à faire des tests cutanés (cuti et intradermo réactions) ou à traiter les malades par une désensibilisation spécifique. Aucune firme française ne fabriquait en effet ces produits.

Depuis deux ans l'Institut Pasteur prépare une série d'extraits allergiques des résines au d'acétate et au traitement des maladies allergiques. Il rend un grand service aux médecins allergologues qui peuvent ainsi se procurer d'excellentes préparations sans attendre pendant longtemps vu les difficultés douanières rencontrées auxquelles nous ajoutent souvent des problèmes monétaires la livraison de produits qui leur sont indispensables.

L'asthme bronchique paraît être en France en progression constante. Mais aucune statistique ne permet de préciser le nombre des asthmatiques qui vivent sur notre sol. Parmi les sujets qui présentent un asthme réel, lequel peut être la conséquence de ceux qui souffrent d'un asthme dont la nature allergique peut être reconnue. Nous pensons à cet Institut Pasteur.

Radot il y a une vingtaine d'années qu'elle ne dépassait pas 10 à 15 p. 100. Grâce à la pratique systématique des tests cutanés faits actuellement chez tous les asthmatiques que nous examinons des intradermo réactions en particulier à la poussière de maison aux objets de literie aux moisissures ou à tous autres pneumallergènes que l'interrogatoire peut faire supposer responsables nous croyons maintenant que près des deux tiers des asthmatiques que nous observons adultes et enfants sont atteints d'asthme allergique.

L'observation de l'enfant permet de voir se dérouler sous les yeux du médecin les différentes étapes sociales de l'allergie. Le plus souvent prédéposé par son hérédité le petit asthmatique s'est d'abord sensibilisé à des trophallergènes (lait farine blanc d'œuf) puis un peu plus tard aux pneumallergènes observés chez l'adulte. Ceux-ci sont intervenus différemment suivant l'habitat le climat les saisons la profession des parents.

La suppression de l'allergène responsable et une désensibilisation spécifique permettra au début de laisser le petit asthmatique dans son milieu habituel familial et scolaire. Mais le plus souvent ce traitement ne suffit pas il deviendra nécessaire d'éloigner l'enfant des locaux fréquemment insalubres ou il vit des centres urbains souvent industriels qu'il habite vers des régions moins humides plus ensoleillées à la campagne au bord de la mer surtout à la montagne aux environs de 1 200 mètres ou possible altitude où l'on ne rencontre plus qu'exceptionnellement l'allergène poussière de maison le plus souvent responsable de l'asthme allergique chez l'enfant.

C'est à ce moment que l'assistante sociale pourra être une auxiliaire fort précieuse pour le médecin en fournissant à la famille du jeune asthmatique tous les renseignements nécessaires au sujet des décisions thérapeutiques qui s'imposent : admission dans les maisons d'enfants et établissements à caractère sanitaire permettant des séjours prolongés (sur les côtes d'Azur et Atlantique dans les Alpes) internats privés (Abondance Villard de Lans Font-Rouge Chamonix) lycées climatiques (Briançon notamment) placement familial dans les villages de montagne. Il n'existe en France qu'un petit nombre de maisons de cure spécialisées ne recevant que des enfants asthmatiques il est souhaitable que les administrations d'assistance et de sécurité sociale s'intéressent à la création de centres climatiques particuliers pour cette catégorie de malades (affection il anciens sanatoria qui ne reçoivent plus de malades tuberculeux par ex). L'amélioration et même de l'état de santé de ces jeunes asthmatiques allergiques obtenue dans des conditions d'existence nouvelle au moment de leur croissance permettrait à ces enfants qui seront bientôt des adolescents de ne pas devenir des asthmatiques adultes bronchitiques si souvent tôt ou tard emphysémateux même scléreux pulmonaires voués à une infirmité qui pourra devenir permanente et définitive par conséquent incapables désormais de travailler avec régularité encombrant souvent les hôpitaux et restant ainsi pendant de nombreuses années à la charge de la Société.

Dans le domaine de l'allergie une notion domine toute autre du point de vue social celle de la maladie professionnelle. Le travailleur qui présente

à l'occasion de sa profession un asthme bronchique ou une dermatite par contact est il atteint d'une affection allergique due au terrain particulier qui le prédispose ou s'agit il chez lui d'un accident du travail ? En étudiant successivement chez l'ouvrier l'allergie respiratoire de l'adulte et l'allergie cutanée nous allons voir comment en France peut se poser cette question.

L'asthme professionnel retient spécialement l'attention de médecins du travail et des employeurs dans les professions où il est particulièrement observé comme il doit intéresser les organismes de Sécurité Sociale ses conséquences sont en effet très importantes tant du point de vue économique que social.

Quelle est la part de l'allergie dans l'asthme professionnel ? Le travail engendre certainement plus de cas d'asthme non allergique consécutifs à l'irritation trachéo bronchique que provoque l'inhalation de poussières de gaz et de vapeurs que d'asthmes allergiques. Chez un certain nombre de ceux ci une sensibilisation se greffe secondairement sur la muqueuse irritée l'antigène sensibilisant dans ce cas n'est pas une substance protéique il peut être considéré comme un haptène qui ne devient antigenique que par couplage avec une protéine de l'organisme. Plus rarement l'asthme professionnel sera de nature essentiellement allergique comme chez le boulanger sensibilisé à la farine qu'il inhale dont l'asthme persistera pendant toute la durée de son travail et cessera des son éloignement du journal. Cet asthme professionnel du à une sensibilisation de nature protéique restera un asthme allergique pur vu l'absence de toute irritation trachéo bronchique provoquée comme dans les cas précédents par d'incessants microtraumatismes locaux.

Il se pose pour l'asthme le problème que nous retrouverons dans les dermatoses allergiques du travail. Selon le métier exercé on pensera à des allergènes *habituels* : poussière de textile, vapeurs de colorants de synthèse, produits pharmaceutiques (antibiotiques et antihistaminiques), matières plastiques etc. mais les allergènes *occasionnels* beaucoup plus nombreux soulèvent des problèmes encore plus difficiles à résoudre car il peut s'agir d'une sensibilisation à un produit intermédiaire entre la matière première et le produit terminé.

Nous pensons qu'au point de vue social les conclusions suivantes peuvent être formulées à propos de l'asthme professionnel allergique.

1° Survenant habituellement chez un prédisposé il est plus souvent *individuel* que *collectif*.

2° La constatation de l'arrêt des crises quand l'intéressé cesse son travail et de leur réapparition dès qu'il le reprend peut être considérée comme l'unique preuve de la nature allergique d'un asthme professionnel. Les tests cutanés inconstants dans les indications qu'ils peuvent donner n'ont pas la valeur de ce *test direct*.

3° Le diagnostic d'asthme professionnel allergique porte l'ouvrier devra être changé de poste si son activité l'expose à une irritation permanente de la muqueuse trachéo bronchique car il y a tout lieu de craindre que l'asthme persévère donc s'aggrave si la cause qui le déclenche persiste.

La mutation de poste est souvent difficile car il s'agit habituellement d'ouvriers qualifiés dont le reclassement peut entraîner une diminution de salaire. Ce sera le cas par exemple de l'infirmière soignante devenue allergique aux antibiotiques qui ne pourra plus occuper qu'un poste administratif.

4° Le changement d'emploi devrait être indemnisé si l'ouvrier est obligé de quitter définitivement son métier. Mais cette indemnisation qui serait équitable n'est pas encore prévue par la loi française.

Les dermatoses par sensibilisation constituent avec l'asthme et ses équivalents respiratoires les manifestations les plus fréquemment observées en allergologie. Elles doivent être bien connues du médecin praticien, du médecin d'entreprise.

En France leur étude a été faite en particulier par Franck et Sidi-bous. Leur impulsion diverses consultations hospitalières de dermatologie allergique ont été ouvertes depuis une quinzaine d'années. Il existe actuellement à Paris un service dirigé par Sidi (Fondation de Rothschild) qui a reçu en 1957 plus de 16 000 consultants dont la plupart y ont été adressés par des médecins d'usine.

Ce sont en effet les dermatoses réactionnelles d'origine professionnelle qui sont les plus fréquemment observées. Le médecin pensera surtout à leur nature allergique si la dermatose présente les caractères d'une dermatite artificielle ou chaque fois que le malade déclarera que son « eczéma » est apparu au cours de ses occupations professionnelles.

L'apparition d'une dermatose qui se sera développée à l'occasion du travail pose au point de vue médico-social un problème complexe. Il est des dermatoses secondaires à un traumatisme, à une infection, à une irritation, à une action caustique. Ces manifestations sont indemnisées comme des accidents du travail (loi de 1893). Mais la plupart des dermatoses professionnelles allergiques moins favorisées relèvent des lois sur les maladies sociales (lois de 1928-1930). Une dermatite provoquée chez un ouvrier coiffeur par l'application d'une teinture à la paraphénylènediamine est un accident du travail. Mais si cette dermatite est consécutive à l'emploi d'un shampoing ou d'une permanente à froid, ce même ouvrier ne touchera plus que les prestations des assurances sociales.

Les ouvriers qui manipulent le ciment, le nickel, les dérivés de l'aniline, l'infirmière qui présente une dermatite causée par la manipulation de la streptomycine sont indemnisés en accident du travail, mais pas contre une dermatose provoquée chez celle-ci par le contact de la péricilline ou de la chlorpromazine. Ne donnera droit qu'à l'indemnité de l'assurance maladie.

En France l'indemnité journalière de l'Assurance Maladie correspond à la moitié du gain journalier de base à partir du quatrième jour de la maladie et pendant six mois au maximum. Les frais médicaux et pharmaceutiques sont remboursés pendant ce temps à 80 p. 100.

L'indemnité « Accident du Travail » correspond dès le premier jour et pendant le premier mois à la moitié du salaire à partir du second mois aux deux tiers de celui-ci jusqu'à la guérison. Elle peut être majorée dans certains cas au delà du troisième mois. L'accidenté a droit à la couverture de tous ses frais médicaux et pharmaceutiques.

La cause la plus fréquente des allergies cutanées découle de l'extension toujours croissante des industries chimiques. Aussi les dermatites par contact s'observent-elles surtout chez les ouvriers qu'elles emploient assez souvent chez les femmes qui se servent de cosmétiques ou chez les ménagères utilisent certains produits d'entretien, etc. Or la liste des substances chimiques considérées comme nocives ne comporte en France qu'un nombre restreint de produits. Les ouvriers qui présentent une dermatite d'étiologie allergique reçoivent une indemnité qui est variable suivant le produit responsable. La loi ne devrait pas être aussi limitative.

Une loi juste devrait dédommager de la même façon toutes les dermatites professionnelles de nature allergique. Une telle loi permettrait d'avancer la solution de problèmes d'ordre social qui il est important de résoudre en tenant compte des différents facteurs qui sont à leur origine.

Les incidences médico-sociales des dermatoses allergiques sont aussi importantes pour le malade et pour son entourage que les répercussions économiques qu'elles entraînent (nombre très élevé des journées d'arrêt de travail, perte considérable de salaires). Ce sont pour le Pays. Pour remédier à ces conséquences, tous les moyens de diagnostic et de traitement doivent être étudiés, toutes les mesures de prévention individuelles et collectives doivent être prises.

En conclusion de cet exposé, il y a lieu d'attirer tout spécialement l'attention des organismes responsables de la Santé Publique et de la Sécurité Sociale sur l'importance médico-sociale des problèmes que pose l'allergie et leur retentissement sur l'économie nationale.

Les moyens de lutter contre l'allergie respiratoire et cutanée en particulier résident avant tout dans le *dépistage* (interrogatoire, tests cutanés et cliniques nécessitant la coordination des efforts du médecin du travail, du médecin de la Sécurité Sociale et du médecin allergologue) dans la *prévention* (sélection à l'embauchage, surveillance systématique, reclassement, suppression du risque allergique) dans la *protection* de tous les sujets exposés à une sensibilisation au cours de leur travail, comme dans les *traitements* appropriés qui devront être appliqués.

Le malade atteint d'asthme bronchique ou de dermatose professionnelle dont l'origine allergique n'aura pas été reconnue assez tôt subira toutes les conséquences d'un diagnostic tardif qui au lieu d'être *étiologique* aura été trop longtemps que *symptomatique* en tant que travailleur dont l'activité se trouvera progressivement diminuée puis arrêtée en tant que soutien de famille s'il est marié, s'il a des enfants qu'il ne pourra plus faire vivre, aidé toutefois par les allocations familiales qu'avec un salaire réduit.

ou irrégulièrement perçu avec une indemnité journalière d'importance variable s'il est obligé d'interrompre son travail

La prophylaxie des affections allergiques ne sera efficace que si le diagnostic en a été précoce si pour l'asthmatique par exemple les troubles respiratoires constatés ne sont encore que fonctionnels non compliqués de manifestations bronchitiques, d'insuffisance respiratoire ou d'emphysème pulmonaire. Devenu un malade chronique, l'asthmatique sera en effet arrêté constamment dans son travail et finira son existence en infirme devenant une charge permanente pour sa famille et pour la Nation.

Aussi est-il souhaitable que les organismes responsables de la Santé Publique et de la Sécurité Sociale prennent toutes les mesures indispensables pour qu'un asthme allergique au début ou une dermatose professionnelle naissante puisse être dépistée de bonne heure.

Toutes les maladies allergiques peuvent être la cause d'importantes repercussions économiques qui auront un retentissement aussi bien sur la marche des entreprises que sur l'équilibre budgétaire.

Les affections allergiques seront susceptibles d'entraîner comme toutes les autres maladies sociales une réduction variable de la main d'œuvre cause d'une diminution notable de la production. A l'échelle nationale un déficit de productivité pourra se faire lourdement sentir sur le budgétaire général.

Les soins médicaux et d'hospitalisation la fourniture de médicaments toujours plus coûteux qui entraînent le traitement des maladies allergiques la fréquence des assurances « Maladie » payées jusqu'à six mois tous ans ou davantage et « Invalidité » avec ses prestations en nature et une pension possible constituent de très lourdes charges pour les Caisses de la Sécurité Sociale. Elles pourraient être notablement réduites (précocité du diagnostic, prévention des maladies et soins particuliers donnés en temps voulu aux malades reconnus atteints d'affections allergiques).

La lutte contre les maladies allergiques devrait être organisée en France comme l'est celle contre la tuberculose et le cancer. Son rendement social serait profitable et rapidement acquis.

Dans cette lutte le rôle du médecin est de première importance. Aussi est-il indispensable de former des médecins allergologues en leur donnant dans des centres spécialisés la possibilité de s'instruire sur les divers problèmes cliniques thérapeutiques et médico-sociaux que soulève l'allergie. Des médecins du travail des médecins d'usine pourraient facilement acquérir dans ces centres les connaissances qui ne peuvent leur être que fort utiles.

Il est d'une importance primordiale tant au point de vue social qu'économique que les diverses manifestations cliniques reconnaissant l'allergie comme cause soient précocement reconnues et traitées de façon efficace par des médecins compétents en allergologie.

RÉSUMÉ

Ce sont surtout les manifestations allergiques d'ordre respiratoire (asthme trachéo bronchique) et cutané (dermatoses réactionnelles) qui ont en France les plus importantes répercussions sociales et économiques.

L'asthme allergique doit être reconnu et traité dès l'enfance de façon à éviter son évolution vers l'asthme allergique aggravé de l'adulte.

L'asthme allergique de l'adulte peut être une maladie professionnelle il est dans ce cas plus individuel que collectif. La fréquence des dermatites allergiques d'origine professionnelle découle surtout de l'extension des industries chimiques.

Les moyens de lutter contre l'allergie professionnelle respiratoire ou cutanée résident dans le dépistage, la prévention, la protection et le traitement de tous les troubles qu'elle peut engendrer.

Les charges que doivent supporter les organismes de Sécurité Sociale (frais médicaux et d'hospitalisation, coût élevé des médicaments, prestations assurances « Maladie » et Invalidité) à propos de ces affections dont l'origine allergique est trop souvent méconnue ou tardivement reconnue augmentent sans cesse. Aussi est-il indispensable qu'un diagnostic précoce de la nature allergique de la maladie soit porté par un médecin compétent en allergologie.

Les maladies allergiques entraînent d'importantes répercussions économiques dont le retentissement peut se faire sentir aussi bien sur la marche des entreprises (nombre croissant des jours d'arrêt de travail) que sur l'équilibre budgétaire général (pertes de salaire, diminution de la productivité).

L'attention des organismes responsables de la santé publique et de la Sécurité Sociale doit être attirée sur l'importance médico-sociale des problèmes que pose l'allergie et leur retentissement sur l'économie nationale.

SUMMARY

In France allergic diseases both respiratory (tracheo bronchial asthma) and cutaneous (allergic dermatosis) are responsible for the more important hindrances imposed on economical and social life.

Allergic asthma should be diagnosed and treated in childhood already in order to prevent its development to the severer allergic asthma of the adult age.

Adult's allergic asthma is sometimes an occupational disease but in such cases rather belongs to the individual more than to the collective type.

The frequency of occupational allergic dermatitis is mainly bound to the growth of chemical industries.

Our weapons against occupational allergy are detection, prevention, protection and the treatment of all occasioned pathological disturbances.

The financial burdens for the Health Service (medical and hospital costs, expensive remedies, allowances, sickness and disability insurance) resulting from such diseases whose allergic origin is too often misjudged or belatedly recognized are steadily increasing.

Therefore the early diagnose of a physician qualified in allergy is of absolute necessity

Allergic diseases involve important consequences they influence as well the life of business concerns (increasing number of lost working days) as the balance of the national budget (loss of loans reduction of productivity)

The attention of the Ministry of Public Health and of the Health service must be drawn on the medico social importance of allergic problems and their influence on national economy

ZUSAMMENFASSUNG

In Frankreich sind allergische Krankheiten sowohl des Respirationstraktes (Tracheobronchialasthma) als auch der Haut (allergische Dermatosen) für den bedeutendsten Schaden im ökonomischen und sozialen Leben verantwortlich

Allergisches Asthma soll schon in der Kindheit diagnostiziert und behandelt werden um so die Entwicklung zur schwereren Form des allergischen Asthmas im Erwachsenenalter zu verhindern

Allergisches Asthma des Erwachsenen ist manchmal eine Berufserkrankung hängt in solchen Fällen aber mehr von der Einzelperson als vom Kollektivtyp ab

Die Häufigkeit der beruflich bedingten allergischen Dermatitis hängt eng mit dem Anwachsen der chemischen Industrie zusammen

Unsere Waffen gegen die beruflichen Allergien sind Aufdeckung Verbeugung Schutz und Behandlung aller beruflich verursachten pathologischen Veränderungen

Die für das Gesundheitswesen (Arzt — und Krankenhauskosten sowie Medikamente Vergütungen Krankheit — und Invaliditätsversicherung) von solchen Krankheiten herrührenden Finanzlasten von Krankheiten deren allergische Ursache so oft verkannt oder zu spät aufgedeckt wird sind ständig im Ansteigen

Daher ist die Frühdiagnose eines in Allergien bewanderten Arztes eine absolute Notwendigkeit

Allergische Krankheiten bringen bedeutende Konsequenzen mit sich sie beeinflussen sowohl die Arbeit von Industriekonzerne (anatomische Zahl von verlorenen Arbeitstagen) als auch die Ausgeglichenheit des nationalen Budgets (Verlust von Darlehen verminderte Produktion)

Die Aufmerksamkeit des Gesundheitsministeriums und des Gesundheitswesens muss auf die medizinisch soziale Wichtigkeit allergischer Probleme und ihren Einfluss auf die Nationalökonomie gerichtet werden

RÉSUMÉ

Son sobre todo las manifestaciones alérgicas de orden respiratorio (asma traqueo bronquial) y cutáneo (dermatosis reaccionales) las que tienen mas repercusiones económicas y sociales en Francia

El asma alérgico debe ser diagnosticado y tratado desde la infancia

a fin de evitar su evolución hacia el asma alérgico agravado del adulto

El asma alérgico del adulto puede ser una enfermedad profesional en este caso es más individual que colectivo. La frecuencia de las dermatitis alérgicas de origen profesional se debe especialmente a la extensión de la industria química

La manera de luchar contra la alergia profesional respiratoria o cutánea reside en el diagnóstico la prevención la protección y el tratamiento de todos los trastornos que puede ocasionar

Los gastos que debe afrontar la *Securité Sociale* (honorarios médicos hospitalización costo elevado de los medicamentos prestamos seguros contra enfermedad e invalidez) como consecuencia de esas afecciones cuyo origen alérgico es a menudo ignorado o reconocido tardamente aumentan sin cesar. Por lo tanto es indispensable que un diagnóstico precoz de la enfermedad alérgica sea efectuado por un médico competente en alergología

Las repercusiones económicas de las enfermedades alérgicas se hacen sentir de manera importante ya sea sobre el funcionamiento de las industrias (numero creciente de días de trabajo perdidos) ya sobre el equilibrio económico general (salarios disminución de la producción)

Debe llamarse la atención a los organismos responsables de la *Santé Publique* y la *Securité Sociale* sobre la importancia médico social que presenta la alergia y sobre su influencia sobre la economía nacional

DENMARK

by

Egon BRUN M D

(Department of the University Clinic Rigshospitalet Copenhagen
Denmark)

TYPES AND INCIDENCE

ALLERGIC DISEASES PECULIAR TO DENMARK

OCCUPATIONAL ALLERGIC DISEASES

Approximately 1 p 100 of the Danish population is suffering from bronchial asthma to such a degree that the patients seek medical advice for the disease. As to hay fever vasomotor rhinitis circumscribed oedema and allergic eczema the figures for each of these ailments are probably lower but no exact statement can be made because many of these patients—probably the majority—do not attend a doctor for their diseases but simply put up with them.

No allergic disease is peculiar to Denmark but to our neighbour country Sweden birch hay fever is rather peculiar and the cause is that Sweden has plenty of birch trees. The pollen season of birch in Sweden is the months of April and May.

As occupational diseases vasomotor rhinitis and/or asthma due to flour in bakers and millers should be mentioned.

CAUSES

Inhalants as the cause of bronchial asthma — The most common allergens as a cause of asthma in Denmark are house dust and feathers. In comparison with other countries Denmark has a high incidence of asthma caused by feathers owing to the fact that practically everybody in this country sleeps with eiderdowns and featherpillows. Among farmers allergy to animal hairs and feathers (poultry) is a frequent cause of asthma.

Pollen asthma occurs in hay fever patients but only in the pollen season. Outside the season pollen asthma is extremely rare. On the other hand hay fever patients may become allergic to other allergens too e.g. house dust feathers etc. and in such cases a perennial asthma will develop. This happens in about 30 p 100 of hay fever patients if they are not hypersensi-

tized In patients treated with specific hyposensitization a perennial asthma seldom develops

Fungi are not an infrequent cause of asthma in Denmark the most common fungi are *hormodendrum (cladosporium herbarum)* *alternaria* and *aspergilli* Among tomato gardeners *cladosporium fulvum* living on the leaves of tomato plants may cause asthma

Inhalants as the cause of hay fever — The paramount cause of hay fever in Denmark is grass pollen about 90 p 100 of hay fever in this country is caused by grasses The pollinating season is from about June 1st to about July 20th About 5 p 100 of the hay fever patients complain of symptoms in April and May such complaints are due to tree pollen Another 5 p 100 have symptoms in July October (November) due to allergy to pollen of the compositæ Ragweed hay fever is extremely seldom In isolated areas ragweed can grow but it does not seem to spread

Inhalants as the cause of vasomotor rhinitis — It should be noticed that in vasomotor rhinitis inhalants seem to play a minor role in the etiology than in asthma and hay fever While in the two latter diseases inhalants act as causative agents in more than 80 p 100 inhalants can only be demonstrated as the cause of vasomotor rhinitis in about 45 p 100 The most common inhalants as a cause of vasomotor rhinitis are as in asthma house dust feathers and animal hair—and in bakers flour

FOODS

At present it is impossible to estimate the importance and the incidence of food allergy It can be stated that in asthma food allergy is of very rare occurrence in vasomotor rhinitis food allergy may be of some importance in circumscribed oedema allergy to foods is not infrequently the cause seems as if the usual daily foods such as rye wheat potatoes eggs and it relatively often can be the causes of vasomotor rhinitis and circumscribed oedema Definite figures cannot be given

INFECTIONS

In approximately 40 p 100 the first onset of bronchial asthma develops in conjunction with an infection of the upper respiratory tract and in many cases particularly in early childhood the asthma attacks remain closely connected with catarrhal infections Very often the mother declares that if the child is free from infections there is no asthma either This does not necessarily mean that infection is the cause of the child's asthma Generally an allergen such as house dust feather etc can be demonstrated as the cause but it means that the patient's condition is changing between a latent and a manifest phase of allergy When there is no infection the patient can stand the allergens in question but when the mucous membranes of the upper respiratory tract are vulnerable owing to the infection the patient changes into a manifest phase and gives clinical symptoms In adults infections play a role too but not so markedly as in children

5

It is not from asthma caused by acetylsalicylic preparations drugs are not an important cause of asthma in nurses asthma may be seen as an occupational disease due to the handling of penicillin and streptomycin but on the whole

drugs only seldom cause asthma (still with the exception of acetylsalicylic preparations) In circumscribed oedema however drugs can rather often (in about 55 p 100) be demonstrated as causative agents

DIAGNOSIS

The most important way to the diagnosis is the taking of a detailed history Many other diagnostic procedures can be omitted if the doctor takes the necessary time for a good anamnesis

Skin tests The discussion of whether scratch or intradermal tests should be applied is outside the scope of the present paper Both methods give good results when correctly interpreted and both methods have both advantages and disadvantages The author uses intradermal tests and at the first consultation the patient is tested with about 30 allergens each in a concentration of 1:1 000 (with some allergens e.g. egg and if there is a suspicion of pronounced sensitivity weaker concentrations are applied)

At the next consultation the patient will be tested with those allergens to which he reacted positively at the first examination but now in different dilutions of the allergens concerned generally with the following concentrations 1:10 000 000—1:1 000 000—1:100 000—1:10 000—1:1 000—and may be 1:100 If the patient reacted strongly to 1:1 000 the test with 1:100 should be omitted This allergometrical titration is made in order to find the proper concentration for the initial dose of the treatment If the patient is reacting negatively to 1:10 000 000 but positively to 1:1 000 000 and increasingly positively to the stronger dilutions specific hyposensitization should be commenced with the 1:1 000 000 dilution

PREPARATION OF EXTRACTS

Table I gives the necessary details

DELAYED REACTIONS

Delayed reactions to allergens which generally give immediate reactions only are not considered important in the diagnosis of asthma

FOOD TESTS

In cases of vasomotor rhinitis and circumscribed oedema testing with food allergens may give valuable help but it cannot be denied that disappointments may be met with The foods that generally give reliable results are cereals potatoes fish coffee and shellfish Less reliable are apparently the results of testing with milk meat fruits vegetables and spices As always in allergologic diagnostic procedures the results of skin testing must be correlated with the patient's history and trial diets should be prepared When a diagnosis is uncertain the patient should be put on a diet consisting of the foods to which he reacts negatively and which he knows that he can tolerate When the patient has become symptomfree on such a diet another food is added to it and the patient is kept under observation for the following 48 hours If no symptoms occur still another food is added to the diet a new observation for 48 hours follows and so forth

TESTS WITH BACTERIAL EXTRACTS

In cases suspicious of bacterial allergy skin tests with bacterial extracts are performed The results are checked both after 15 minutes and after

24 hours The evaluation is difficult a positive reaction only indicates that the patient has had an infection with the bacteria concerned but says nothing about the possible relationship between the bacterial infection and the patient's asthma

OTHER DIAGNOSTIC TESTS

1 Provocation tests with an aerosol of the antigen in question are performed in cases where the diagnosis is not clear For provocation a 1:100 concentration of the antigen is used the vaporization being performed by a paracompressor The patient must be in a symptom-free period during the experiment he must be under constant observation and stethoscopy of his lungs is done every second minute As soon as rhonchi and/or rales appear or an asthma attack is beginning the experiment must be interrupted If nothing has happened after 15 minutes the experiment is discontinued and the result is interpreted as negative

2 In cases of scientific interest the passive transfer or Prausnitz-Kustner is performed

THERAPY

Specific hyposensitization is used in cases where the specific inhalants cannot be completely eliminated In asthma hyposensitization with extracts of house-dust feathers fungi animal hairs flour etc is continued as a long-term treatment for several years When the treatment has reached the so-called maximum dose generally 1:100 0.7 ml a continuation course of this dose is given once every 2nd or 3rd 4th week during the next year To discontinue the treatment two things are required 1° the patient must have been asthma-free for at least a year 2° the intradermal reactions to the allergen(s) in question must be definitely weaker than before hyposensitization was instituted

In hay fever patients pre-seasonal hyposensitization is preferred Usually the patients get inoculations from March to June This is done for at least three seasons the fourth year hyposensitization can be tentatively omitted if the intradermal reactions to pollens have decreased Generally treatment is given again in the fifth year and so on every second year

PROFESSIONAL AND EDUCATIONAL

Number of physicians in Denmark specializing in allergy

Full-time rather few scarcely more than 10

Part-time approximately 50

Allergy Societies

1 Society The Danish Society for Allergological Research

Number of members about 50 active members

Activity at least four meetings yearly

Teaching of allergy

Besides teaching by the university professors in internal medicine pediatrics dermatology and otorhinolaryngology both undergraduate and postgraduate education in allergy is being given at the two Allergy Clinics of the University (one clinic for pediatric allergy and one for allergy in adults)

Requirements for specialization

At present allergy is a subspecialty of internal medicine. This means that a specialty in internal medicine is required first and after some years work in an Allergy Clinic specialization in allergy can be obtained. It is probable that in a rather near future specialization in allergy will be recognized also as a subspecialty of paediatrics and dermatology. A committee is working with this problem.

SUMMARY

Approximately 1 p. 100 of the Danish population is suffering from bronchial asthma to such a degree that the patients seek medical advice for the disease.

Inhalants The most common causes of bronchial asthma in Denmark are house dust and feathers. Among farmers animal hairs and feathers (poultry) are frequent causes of asthma.

The paramount cause of hay fever in Denmark is grass pollen. Only about 10 p. 100 is caused by pollens from trees or compositae. Ragweed hay fever is extremely seldom.

While in asthma and hay fever inhalants act as causative agents in more than 80 p. 100 (in hay fever probably in 100 p. 100) inhalants can only be demonstrated as the cause of vasomotor rhinitis in about 45 p. 100.

Foods act as relatively frequent causes of circumscribed oedema and urticaria.

Drugs Apart from asthma caused by acetylsalicylic preparations drugs are not a frequent cause of asthma. In circumscribed oedema however drugs play an important role as causative agents.

Skin tests give valuable help in the diagnosis of allergic diseases caused by inhalants. In food allergy skin tests may be helpful. In drug allergy and in bacterial allergy they are generally without value.

Specific hyposensitization is used in cases where the specific inhalants cannot be completely eliminated. In some cases of drug allergy (insulin, penicillin, streptomycin) hyposensitization can be useful too and in cases of food allergy oral hyposensitization may give good results.

RÉSUMÉ

1 p. 100 environ de la population danoise est atteinte d'asthme assez sérieux pour rendre des soins médicaux nécessaires.

Pneumallergènes Au Danemark les causes d'asthme bronchique les plus fréquentes sont la poussière domestique et les plumes. Parmi les agriculteurs les poils d'animaux et les plumes des volailles sont souvent responsables de l'asthme.

La cause dominante du rhume des foins au Danemark est le pollen des graminées. 10 p. 100 seulement des cas d'asthme sont imputables aux pollens des arbres et des composées.

Le rhume des foins occasionné par l'Ambrosia est extrêmement rare. Alors que les allergènes atmosphériques sont la cause de plus de 80 p. 100 des cas d'asthme et de rhume des foins (vraisemblablement 100 p. 100 pour le rhume des foins) on ne peut prouver leur action pathogénique que pour 45 p. 100 environ des cas de rhinite vasomotrice.

Les allergènes alimentaires Les aliments sont les causes relativement fréquentes d'œdème de Quincke et d'urticaire.

Allergène médicamenteux En dehors de l'asthme imputable aux préparations à base d'acide acétyl salicylique les médicaments sont des causes d'asthme rares. Dans le cas de l'œdème de Quincke cependant les médicaments peuvent souvent être sérieusement incriminés.

Tests cutanés Les tests cutanés sont des éléments de valeur pour le diagnostic des allergies par allergènes respiratoires. Ils peuvent rendre des services dans le cas d'allergies alimentaires et ont en général sans signification pour les allergies médicamenteuses ou microbiennes.

Désensibilisation spécifique Il est fait appel à ce mode de traitement dans les cas où les allergènes spécifiques atmosphériques ne peuvent être complètement éliminés. Dans certains cas d'allergie médicamenteuse (insuline, pénicilline, streptomycine) la désensibilisation peut être utile. La désensibilisation par voie buccale peut donner de bons résultats pour les allergies alimentaires.

ZUSAMMENFASSUNG

Ungefähr ein Prozent der dänischen Bevölkerung hat doch so schwere Asthmaanfälle, daß ärztliche Behandlung notwendig ist.

Luftallergene In Dänemark sind der häusliche Staub und Federn der häufigste Grund des Asthma bronchiale. Bei den Landwirten sind Tierhaare und Geflügelfedern häufig für Asthma verantwortlich zu machen.

In Dänemark ist die wichtigste Ursache für Heuschnupfen in den Gräserpollen zu sehen. 10 p. 100 der Asthmafälle werden durch Baumblüten und Compositen hervorgerufen.

Der durch Ambrosia hervorgerufene Heuschnupfen ist sehr selten.

Während Luftallergene für mehr als 80 p. 100 der Asthma und Heuschnupfenfälle verantwortlich sind (wahrscheinlich 100 p. 100 für den Heuschnupfen) kann man ihre pathogene Wirkung nur bei circa 45 p. 100 der Fälle von Rhinitis vasomotorica beweisen.

Nahrungsmittel Die Nahrungsmittel sind relativ häufig die Ursache von unbeschriebenen Ödemen und Urtikarien.

Medikamente Sieht man von den Asthmafällen ab, die durch Präparate mit einer Acetyl Salicylsäure Grundlage verursacht werden, sind die Medikamente nur selten die Ursache für Asthma. Für Fälle von unbeschriebenen Ödemen hingegen können Medikamente oft ernstlich verantwortlich gemacht werden.

Hautteste Die Hautteste sind wertvoll für die Diagnostik von durch eingeatmete Allergene bedingten Allergien. Sie können für die Fälle von Lebensmittell allergien von Bedeutung sein, sind im allgemeinen ohne Bedeutung für medikamentöse und bakterielle Allergien.

Spezifische Desensibilisierung Man soll sich an diese Behandlungsmöglichkeit in jenen Fällen erinnern, in denen die Luftallergene nicht vollständig

ausgeschaltet werden können. Bei gewissen Fällen einer medikamentösen Allergie (Insulin, Penicillin, Streptomycin) kann die Desensibilisierung von Nutzen sein. Die Desensibilisierung *per os* kann bei Lebensmittelallergien gute Resultate zeigen.

RESUMEN

Aproximadamente el 1 p 100 de la población danesa sufre asma bronquial de una intensidad tal que los pacientes solicitan atención médica para su enfermedad.

Inhalantes. Los causantes más frecuentes de asma bronquial en Dinamarca son el polvo doméstico y las plumas. Entre los granjeros los pelos de los animales y las plumas de gallina son causas frecuentes de asma.

El agente causal de polinosis de mayor importancia es el polen de gramíneas. Solamente el 10 p 100 de las polinosis es debida a polen de árboles ■ compuestas. Los casos de alergia por «ragweed» son extremadamente raros.

Mientras que en el asma y la polinosis los inhalantes actúan como agentes etiológicos en el 80 p 100 de los casos (en la polinosis tal vez en el 100 p 100), solamente pueden ser demostrados en el 45 p 100 de los casos de rinitis vasomotora.

Los alimentos son causas relativamente frecuentes en el edema y urticaria.

Drogas. Aparte de los casos provocados por el ácido acetilsalicílico las drogas no son causas frecuentes de asma pero desempeñan un papel importante en el edema.

Los tests cutáneos son de valor en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas provocadas por inhalantes. En los casos de alergia alimenticia pueden ser de ayuda y en los casos de alergia a drogas ■ alergia bacteriana son por lo general sin valor.

La hiposensibilización específica se utiliza en los casos en que los inhalantes responsables no pueden ser completamente eliminados. Puede ser también útil en algunos casos de alergia a drogas (insulina, estreptomicina, penicilina). La desensibilización por vía bucal puede dar buenos resultados en la alergia alimenticia.

SWEDEN

by

Helge COLLEDAHL

(Medical Clinic II (Department of Allergy) St. Coran's Hospital
Stockholm Sweden)

Asthma one of the principal allergic complaints in internal medicine is common in Sweden with an incidence of about one per cent although no reliable figures are available. The disease occurs in all parts of the country but certainly in low lying humid tracts which are more common in the south show higher figures than the hilly regions of the north. Of all allergic diseases asthma is the most important from the social aspect.

Hay fever occurs in Sweden in three seasons. From March to May the condition is due to tree pollen and especially that of the silver birch. In June and July grass pollen is the prime factor and in late summer it is various types of Compositae and principally the ox eye daisy. Between these seasons there may be hypersensitiveness to other plants such as rape. The flowering time varies widely from one part of the country to another owing to the large difference in latitude.

In Sweden pollen allergy is generally treated by hyposensitization. If this is not effective antihistamines are given. ACTH and steroids are used only in exceptional cases.

Gastro intestinal allergy due to food sensitization appears to be rather uncommon in Sweden though opinions on this are divergent (1).

As early as 1937 eosinophilic infiltrates were detected in the gastro intestinal tract. Isolated cases of such infiltrates in the stomach have been found which bear some resemblance to cancer. However eosinophilia in the gastromucous membrane may also occur in cancer of the stomach (2).

In Sweden the summer is short while the autumn and winter are long and during the cold season the people spend most of their time indoors. The dwellings are generally good but small a factor that favours the spread of infections of the respiratory tract and the contraction of dust allergy.

From recent work it is evident that in Sweden infections both bacterial and virus constitute a major factor in the onset of asthma some 60 per 100 of the cases of endogenous asthma and 40 p. 100 of those of exogenous asthma having their first attack in connection with an infection of this type (3).

Some patients are sensitive to dust but rarely experience distress other than that due to infections. In such cases hyposensitization therapy with dust extracts seems indicated in order to eliminate as far as possible the chronic irritation of the bronchi arising through the dust sensitization. Resistance to infection may thus be increased.

There are three factors of special importance in the long term treatment of asthma: specific hypersensitiveness, general infections, particularly of the respiratory tract, and focal infections.

It is important to bear in mind when evaluating the results of asthma treatment that in the individual case the condition is often due to a complex of factors and that the success of the therapy will depend on how effectively the principal ones can be eliminated. The value of hyposensitization would seem to be indisputable in cases where the major factors are specific. The poor results occasionally obtained with this treatment do not necessarily imply failure of the method. The specific factor may be eliminated but its importance may have been small compared with other factors. The successful treatment of asthma depends on the detection and elimination or treatment of as many etiologic factors as possible and especially the most significant ones.

In Sweden specific hyposensitization is indicated in about 20 p. 100 of the cases of asthma.

Focal infections are often the cause of the initial attack of various allergic conditions and in asthma it is infections of the paranasal sinuses that are primarily responsible (3). Apical granuloma may be the causative factor in both asthma and urticaria.

Since the beginning of the nineteen thirties there has been a great interest in both manifest and latent allergy (5). Ruft, an American specialist in this field, uses the terms clinical and non clinical allergy for the manifest and latent forms. The term latent allergy means that the condition is characterized by a skin allergy that is of no clinical significance and does not imply the presence of a disease.

Skin reactions with no clinical significance are quite common especially in certain trades. Exposure and provocation tests can be used to show whether a positive skin reaction reflects a manifest or a latent allergy. Moreover they may disclose whether there is a manifest allergy when the skin reaction is negative.

Provocation tests are performed by inhalation of various antigen solutions with the aid of a suitable spray. In general rising concentrations are used, the strongest being 1:10. One millilitre of each concentration is usually inhaled with an interval of five to ten minutes between each inhalation (6, 7, 8).

The provocation test is fully reliable only for patients who are subjectively symptom free. On the other hand it is of no consequence whether the breathing sound is quite normal before the test is begun except that where it is not it will be more difficult to judge the results of the test. If the breathing sound is normal both before and after the inhalation of the solution but is asthmatic after inhalation of antigen of a certain strength there is no doubt that the antigen in question can give rise to asthma. An objective record of the asthma is then no more necessary than it is for reaching a diagnosis of asthma. On the other hand in cases where prior to the provo-

cation test there was disturbed breathing it may be difficult to decide whether it is worse after inhalation of the antigen. An objective record of one of the respiratory functions before and during the course of the test may then prove an invaluable aid. Various methods have been used to this end such as measurement of the vital capacity, pneumometry, recording of the oxygen saturation of the arterial blood, the intrapulmonary mixing of the respiratory gases and the compliance. Of these methods the determination of the vital capacity and pneumometry are easy to perform but the values obtained are highly dependent on the cooperation of the patient. If the patient is apprehensive or tired the values may be affected. There is no reduction in the oxygen saturation in the mildest forms of asthma so that this method is not sufficiently sensitive for use as an objective provocation test. Determination of the intrapulmonary mixing and measurement of compliance are two methods that are less dependent on the cooperation of the patient, the former of them probably being the more sensitive.

The results of provocation tests with inhalation allergens would seem to differ from one part of the world to another. In Sweden cases of asthma who gave a positive skin reaction and who were subjected to provocation tests with inhalation allergen gave a positive response in 72 p. 100 of the cases for house dust, 59 p. 100 for pollen and 20 p. 100 with animal epithelium. A positive skin reaction to dust is thus of much greater value as a sign of a hypersensitiveness of significance for the patient's disease than is a positive reaction to animal epithelium. Pollen holds an intermediate position.

In a particular study when the skin reaction was negative provocation tests with inhalation allergen gave asthma symptoms in 16 p. 100 of the cases. Among the antigens that in spite of negative skin reactions elicited a positive response to the provocation tests in cases of asthma were animal epithelium, dust, pollen and mould spores.

The purpose of the provocation test is to obtain a clear indication of whether or not specific treatment should be given. The most reliable indication for specific hyposensitization therapy is probably a positive provocation test. Such tests are admittedly time consuming but they are in many cases an indispensable means of deciding whether the still more lengthy hyposensitization therapy should be proceeded with. In some cases however a case history and skin tests may be decisive so that the provocation test need not be performed.

Another problem that has awakened great interest in Sweden is the incidence of bronchial infection of bacterial origin in cases of asthma (9). Studies have shown that the sputum may be thick and yellow without there being an infection. Cytologic examination of such sputum may reveal only eosinophil leukocytes. It is usually impossible to decide from the macroscopic appearance of the sputum whether there is a bacterial bronchial infection or not. Bronchial secretion obtained by normal bronchoscopy cannot be used for cultures as it is often contaminated by infection from the throat. On the other hand by introducing a tracheal tube through which a catheter is passed contamination is avoided. More over owing to the slight curvature of the tube the narrow catheter will stay in the centre on its passage through the tracheal tube and will therefore not touch the rim of the lower orifice which may be contaminated on passage.

through the larynx. The tracheal secretion obtained in this way, if necessary after irrigation with saline, is sterile in at least 90 p. 100 of the cases. It is just as frequently sterile in asthma cases with no increase in the erythrocyte sedimentation rate. Asthma patients with an elevated ESR present bronchial infection more often than healthy persons; the bacteria found being chiefly *Hæmophilus influenzae* and pneumococci—that is to say the same bacteria as were found by Mulder in his studies on washed sputum. In the study of chronic bronchitis English workers have recently reached similar results by different methods (10). They too found sterile conditions in the bronchial tract of healthy persons.

Not only the ESR but also the leukocytes in the sputum and bronchial secretion may be of value in deciding whether or not there is bacterial infection of the bronchi. In this case a greater or lesser number of neutrophil leukocytes may be found. If there is a marked preponderance of eosinophil leukocytes together with a much elevated ESR some other disease than asthma may be suspected—Löffler's syndrome, for instance (10B).

If there are no definite signs of infection in asthma antibiotics are to be avoided. Where there is a high temperature this therapy should be postponed a day or two.

Another problem that has received much attention in Sweden is the pathophysiology of asthma, especially the changes incurred in the respiratory gas exchange (11). In severe asthma pulmonary ventilation and oxygen uptake are not commensurate with the actual needs of the body. During the most severe attacks both in man and in animal the ventilation of the lungs and the uptake of oxygen are lower than under basal conditions. This leads to an oxygen deficit during attacks, a deficit that must be made good afterwards. The alteration in gaseous tension during asthma attacks provokes changes in tissue respiration due in part to destruction of co-enzymes. This suggests the possibility of an altered tissue respiration in man too that may be of clinical importance.

Important investigations on the pathology of experimental asthma have been performed (11B).

With the recent gain in the popularity of steroid therapy in cases of asthma the question has arisen as to whether and to what extent atrophy of the suprarenals may result from this treatment. To some degree ACTH has been given at intervals of one to three weeks in order to reduce the risk of these atrophic changes. The problem is still not solved, however, but the work is continuing. In this connection one may well heed the American findings, since the introduction of steroid therapy the morbidity of asthma has declined—but not the mortality (12).

In Sweden observations have been made on allergic reactions to ACTH (13). In most cases they were mild but a few were severe, the strongest occurring when ACTH was injected intravenously.

Experiments on the cat have shown that ACTH and histamine have a different effect on the number of thrombocytes in the peripheral blood (14).

Anaphylactic reactions and some allergic states are accompanied by thrombocytopenia; this is so marked an effect that it can be used as a diagnostic aid. It has been shown that the thyroid hormone seems to influence the antigen-antibody reaction and perhaps also the target organs of this reaction (15).

A factor that is of interest in the allergic reaction is the increased proteolytic activity that can be demonstrated in extracts of shock organs. Eosinophil leukocytes show no proteolytic activity in the presence of specific antigen (16).

The number of asthmatic children in Sweden has increased during the last few decades until today there are about 10 000 in the schools (the total population of Sweden is about 7 millions) (17). In the elementary schools of Stockholm the incidence is about 1.4 p 100. For those children who resist all therapy special homes are recommended. A boarding school for about 20 asthmatic children has existed in Stockholm since 1936. The children live there during the school terms but in the summer they usually stay at home or live at summer colonies together with other children. In 1955 the Swedish Red Cross started another school home for asthmatic children. An asthma home should be located in the neighbourhood of a large town or in the centre of a country in view of the desirability for collaboration with paediatric hospitals. It is not necessary for such homes to be at a high altitude. A specialized nursing personnel is an advantage. The children can often attend a nearby school.

In an investigation on the specific treatment of children it was stressed that many positive skin reactions are of no clinical significance (18).

Other studies have shown that auto vaccine therapy in intrinsic asthma is not entirely a non specific protein treatment. There is some degree of specificity for staphylococci. Staphylococcus vaccine has been found to give better results than polyvalent vaccine containing no staphylococci (19).

Studies with the radio active phosphorus P^{32} have shown that the absorption is more rapid if the skin is oedematous. The shorter disappearance time for intradermally injected agent is not attributable to a change in the reactivity of the tissues. It was shown that compression of the oedematous skin around the site of injection resulted in more marked reaction (20).

Chronic local anaphylactic reactions could be produced in rabbit skin with a relatively pure antigen (bovine serum albumin). A reaction was developed at the site of the antigen and a reaction was also developed of cortisone at the site of the antigen.

The presence in the skin of a factor (anticutins) which influences the tuberculin reaction could not be demonstrated in carefully performed investigations in 1956. It was however shown that the degree of the tuberculin serum reaction at 48 hours is correlated to the response to the mixture at 15 minutes and to the tuberculin control at 48 hours (22).

Allergic otitis has been closely studied and has been found to be more common than has previously been thought. Smear examinations of the purulent discharge can yield valuable information if an infection exists or the disease has an allergic origin (23).

Extensive studies have been performed on occupational diseases of allergic origin (24-25).

In recent years there have in Sweden been various opinions on the position of allergy. The dermatologists have maintained that in order to work with allergy one should be a dermatologist (26). It has been maintained that good training as a dermatologist is necessary for being able to perform

research in clinical experimental allergy. In 1955 the Chair in Clinical Experimental Allergy was given to a dermatologist. However owing to opposition the title of the Chair has since been changed to Dermatologic Allergy. This is the reason why Sweden's only Chair concerned with allergy is in Dermatologic Allergy. The opinion is gaining ground that a medical man cannot deal with all allergic complaints. It would seem most appropriate that each specialist field should be concerned with its own allergic complaints. Internists would thus be concerned primarily with allergy in internal medicine, dermatologists with allergic conditions of the skin and so forth. Of course an intimate co-operation is highly desirable in the treatment of several allergic diseases. Thus it is often necessary for an internist who is specialized in allergy and who is treating a case of asthma to collaborate closely with an otolaryngologist interested in allergy problems as it is often impossible to clear up the asthma until the nose and paranasals are in order. On the other hand it would seem to be unreasonable that a dermatologist with no real training in internal medicine should deal with asthma cases where the most difficult problem is often centred on functional changes in the heart and lungs. It might therefore be looked upon as a gratifying development that lung specialists who formerly were engaged mainly with tuberculosis have in recent years taken up allergy and received training in the subject—provided of course that the lung specialists have a thorough grounding in internal medicine. One reason for this development is that the number of tuberculosis patients has fallen appreciably in recent years as a result some sanatoria with suitable accommodation have begun to treat asthma cases.

Allergy specialists belong to a variety of fields. That opinions should differ among them is therefore hardly to be wondered at. This difference may however lead to an undesirable development of the science of allergy in a particular country. One might state without exaggeration that internal medicine should always assume a central position in the science of allergy. There is at present one Assistant Professor of Internal Allergy and one in Dermatologic Allergy. Moreover there are departments primarily for allergic complaints in Stockholm and Gothenburg.

The Board of Pensions has special hospitals for rheumatic and asthmatic patients; these are situated in both high and low lying countries.

Short courses in allergy are given in Stockholm and Gothenburg. In other University towns instruction is given in allergy in association with internal medicine, dermatology and otolaryngologic diseases. At most hospitals there are facilities for allergy examinations. In September the Scandinavian Society for Allergy Research will hold a 4 day post-graduate course in allergy in Gothenburg with lecturers from all the Scandinavian countries. This is the first course of this type.

SUMMARY

Asthma is the allergic complaint of the greatest social significance Hay fever occurs in Sweden in three seasons In the spring the complaint is due to tree pollen especially that of the silver birch in the height of summer grass pollen is responsible and in late summer various types of Compositae The incidence of food sensitization in adults appears to be lower although opinions differ on this point Among children asthma is common

In Sweden the summer is short and the autumn and winter long and during the cold seasons the population spend most of their time indoors The dwellings are generally good but small especially in the towns a factor of some significance in the contraction of infections of the respiratory tract and dust allergy

Certain aspects of allergy have received much attention in Sweden among them the importance of the provocation test in the etiologic study of allergic diseases the occurrence of respiratory tract infections occupational diseases of an allergic type the importance of endocrine factors the thrombocyte count steroid therapy and associated risks in the form of impairment of the suprarenals

In Sweden there is at present one Chair in dermatologic allergy and one Assistant Professorship in each of internal allergy and dermatologic allergy In recent years there have been divergent opinions on which of the fields allergy really belongs but it is now I think being realized that each field should be responsible for its own allergic complaints although close collaboration between the various specialists is often necessary It is becoming increasingly evident that internal medicine must always assume a central place in the science of allergy

There are departments primarily for allergic complaints in Stockholm and Gothenburg The Board of Pensions has special hospitals for rheumatic and asthmatic patients these are situated in both high and low lying country There are special homes for children with severe asthma

Short courses on allergy are given in Stockholm and Gothenburg In other University towns instruction is given in allergy in association with internal medicine dermatology and otolaryngologic diseases At most hospitals examinations In September 1958 research will hold a 4 day post graduate course with lecturers from all the Scandinavian countries This is the first course of this type

RESUME

Parmi les maladies allergiques l'asthme est celle dont les incidences sociales sont les plus importantes Le rhume des foins apparait en Suede au cours de trois saisons au printemps la maladie est provoquée par le pollen des arbres principalement les bouleaux au milieu de l'été ce sont les pollens des graminées qui sont à incriminer et à la fin de l'été différentes variétés de composées L'allergie alimentaire est plus rare bien que sur ce sujet les opinions varient L'asthme est commun chez les enfant.

En Suede les étés sont courts et les hivers et les automnes longs pendant la saison froide la population passe la majeure partie de son temps à l'intérieur des maisons. Les lieux d'habitation sont en general satisfaisants mais dans les villes surtout petits on peut voir la une raison pour leurs occupants de contracter plus facilement des infections de l'appareil respiratoire et l'asthme du aux poussières domestiques.

Certains aspects de l'allergie ont été particulièrement étudiés en Suede parmi eux le test de provocation dans l'étude étiologique des maladies allergiques les manifestations d'infection des voies respiratoires les maladies professionnelles allergiques les facteurs endocriniens la numération des thrombocytes les traitements par les stéroïdes et le risque d'atteintes surrénales qu'ils peuvent occasionner.

Il existe en Suede une chaire de dermatologie allergique et deux chaires de professeurs chargés de cours pour l'allergie interne et l'allergie dermatologique.

Au cours des dernières années les opinions varient quant au domaine médical dans lequel l'allergie devait être classée aujourd'hui bien qu'une étroite collaboration entre les divers spécialistes soit souvent nécessaire on conçoit que chaque branche de la médecine doit être responsable des maladies allergiques dépendant de son activité.

Il devient de plus en plus évident que la place principale dans la science allergologique doit être tenue par la médecine interne.

Il existe à Stockholm et à Gothenburg des services médicaux traitant principalement les maladies allergiques.

Le Ministère des Pensions a des hôpitaux spéciaux pour les rhumatisés et les asthmatiques situés à basses ou hautes altitudes. Il existe des hôpitaux médicaux spéciaux pour les enfants atteints d'asthme grave.

L'enseignement allergique est donné à Stockholm et à Gothenburg dans des cours de courte durée. Dans les autres villes universitaires l'enseignement allergique est joint aux leçons de médecine interne de dermatologie et d'oto-rhino-laryngologie.

Les examens allergologiques peuvent être pratiqués dans presque tous les hôpitaux.

En 1958 la Société scandinave pour la recherche allergologique organise un cours d'allergie post-scolaire d'une durée de quatre jours à Gothenburg. Des leçons seront données par des professeurs venant de tous les pays scandinaves. C'est la première fois qu'une réunion de ce genre est organisée.

ZUSAMMENFASSUNG

Unter den allergischen Krankheiten übt Asthma den wichtigsten Einfluss auf das soziale Leben aus, der Heuschnupfen tritt in Schweden im Verlaufe von 3 Saisonen auf, im Frühling wird die Krankheit durch Baumblüten besonders der Birken hervorgerufen, in der Mitte des Sommers sind es die Graspollen und am Ende des Sommers verschiedene Arten der Compositae.

Die durch Nahrungsmittel hervorgerufene Allergie ist viel seltener, obwohl hier die Meinungen noch auseinandergehen. Das Auftreten des Asthmas bei Kindern ist gelaufig.

In Schweden sind die Sommer kurz und die Winter und Herbstjahreszeiten lang während der kalten Jahreszeit verbringt die Bevölkerung die meiste Zeit im Inneren der Häuser. Die Wohnmöglichkeiten sind im allgemeinen zufriedenstellend aber besonders in den Städten klein man kann dann einen Grund sehen dass die Besitzer leichter an durch Infektionen der Atemwege und hauslichen Staub bedingtes Asthma erkranken.

Verschiedene Merkmale von Allergien wurden in Schweden gründlich studiert unter ihnen der Provokationstest zum Ätiologiestudium allergischer Krankheiten die Infektionsmanifestationen der Atemwege wie allergischen Berufserkrankungen die endokrinen Faktoren das Zahlen der Thrombozyten die Behandlung mit Stereoiden und die Gefahr von Schaden die durch die Nebenniere hervorgerufen werden können.

Es bestehen in Schweden ein Lehrstuhl für allergische Dermatologie und 2 Lehrstühle für ausserordentliche Professoren für Allergie in der Inneren Medizin und in der Dermatologie.

Im Verlaufe der letzten Jahre wechselte die Auffassung in welches medizinische Gebiet Allergie eingestuft werden soll heutzutage obschon eine enge Zusammenarbeit der verschiedenen Spezialisten oft notwendig ist nimmt man an dass jede Branche der Medizin je nach ihrer Tätigkeit für allergische Krankheiten zuständig ist Grundsätzlich soll der erste Platz in der Allergieforschung von der Inneren Medizin eingenommen werden.

In Stockholm und Gothenburg bestehen medizinische Abteilungen die auf die Behandlung allergischer Krankheiten spezialisiert sind.

Das Pensionsministerium besitzt Krankenhäuser sowohl in grosser als auch niedriger Höhenlage speziell für Rheumatiker und Asthmatiker. Es gibt spezielle Heime für Kinder die an schwerem Asthma leiden.

In Stockholm und in Gothenburg wird in kurzdauernden Kursen Unterricht in Allergie gegeben. In den anderen Universitätsstädten ist die Ausbildung in Allergie an die Vorlesungen über Innere Medizin gebunden auch an denen über Dermatologie und HNO.

Untersuchungen hinsichtlich der Allergie können an fast allen Krankenhäusern durchgeführt werden.

1958 veranstaltet die skandinavische Gesellschaft für Allergieforschung einen viertägigen Allergiekursus in Gothenburg die Vorlesungen werden von Professoren aus allen Ländern Skandiaviens gehalten. Es ist das erste Mal dass eine Versammlung dieser Art organisiert wurde.

RESUME

El asma es la enfermedad alérgica de mayor significación social. La polinosis en Suecia se presenta en tres estaciones en la primavera debida al polen de árboles especialmente álamo plateado en pleno verano por el polen de gramíneas y hacia el fin del verano por varios tipos de compuestas. La incidencia de la sensibilización alimenticia en los adultos parece ser menor aunque sobre este punto las opiniones difieren. Entre los niños el asma es frecuente.

En Suecia el verano es corto y el otoño e invierno largos. Durante las estaciones frias la población pasa la mayor parte de su tiempo en el interior.

de las casas que aunque confortables son pequeñas, especialmente en los pueblos chicos es este un factor de cierta importancia en el contagio de las infecciones del árbol respiratorio y en la alergia al polvo doméstico

Algunos aspectos de la alergia han recibido mucha atención en Suecia. Entre ellos la importancia de los tests de provocación en el diagnóstico etiológico, la existencia de infecciones del árbol respiratorio, las enfermedades ocupacionales alérgicas, la importancia de los factores endocrinos, el recuento de trombocitos, la terapéutica con esteroides y sus riesgos debidos a trastornos de las suprarrenales.

Actualmente hay en Suecia una Cátedra de Alergia Dermatológica y dos Profesores Asistentes de Alergia Interna y Alergia Dermatológica. En los últimos años ha habido una serie de controversias sobre a cual rama la alergia realmente pertenece pero en la actualidad parece haberse reconocido que cada rama de la medicina tiene sus propios trastornos alérgicos lo cual hace necesaria la colaboración entre los correspondientes especialistas. Cada vez se hace más evidente el papel fundamental de la medicina interna en la ciencia alérgica.

Hay instituciones dedicadas especialmente a la atención de enfermos alérgicos en Estocolmo y Gotenburgo. El Board of Pensions posee espaciosos hospitales para pacientes reumáticos y asmáticos, situados tanto en las zonas altas como bajas del país. Hay establecimientos especiales para niños con asma grave.

En Estocolmo y Gotenburgo se dictan cursos breves sobre alergia y en otras universidades la enseñanza alérgica se da junto con las de medicina interna, dermatología y otorrinolaringología. En la mayoría de los hospitales hay comodidades para los exámenes alérgicos. La Sociedad Escandianava para las Investigaciones Alérgicas realizará un curso de 4 días para postgraduados sobre alergia en la ciudad de Gotenburgo en el que participarán conferenciantes de todos los países escandinavos. Es el primer curso de ese tipo que tiene lugar.

REFERENCES

- 1 HEDSTROM (V) (*Acta Allergol* 1958 Suppl)
- 2 SUNDBERG (B), COLLEDAHL (H) and SCHUBERTH (O) (*Acta Allergol* 12 1958)
- 3 FAGERBERG (E) (*Acta Allergol* 12 17 1958)
- 4 FAGERBERG (E) and RICHTNER (N) (*Acta Otolaryngologica* 48 191 1957)
- 5 SALÉN (E. B.) and JUHLIN DANWELT (C) (*Acta Med Scand* 86, 595 1953)
- 6 COLLEDAHL (H) (*Acta Allergol* 5 133 162 1952)
- 7 ARNER (B), WILHOLM (S.) and OHNELL (L.) (*Acta Allergol* 3, 156 1950)
- 8 INGESTAD RAGNAR (*Svensk Läkartidning* p 3401 1957)
- 9 BERGMAN (S), COLLEDAHL (H) and NILSSON (E) (*Acta Allergol* 8 161 180 1955)
- 10 BRUMFITT (W), WILLOUGHBY (M. L. N.) and BROWLEY (L. L.) (*Lancet* p 1306 1957)
- 10 bis COLLEDAHL (H) (*Acta Allergol* 12 1958)
- 11 COLLEDAHL (H) (*Acta Physiologica Scandinavica* Vol 6 Suppl XVIII 1947)
- 11 bis HALLOS (P. A.) and PAGEL (W.) (*Acta med scand* 91 292 1957)
- 12 HAMPTON (S. F.) (*Postgraduate Medicine* 22 1957)
- 13 ARNOLDSSON (H) (*Acta Allergol* 8 369 1955)
- 14 PIPKORN (U) (*Acta Allergol* 8 378 1954)

- 15 NILZÉN (A) (*Acta Allergol* 9 I 1955)
- 16 HERBERTS (G) (*Acta Allergol* 9 53 1955)
- 17 KRAEPPELIEN (S) *The therapy of bronchial asthma* (H E Stenfort Kroese N v Leiden p 108 1956)
- 18 BRANDBERG (O) and WILANDER (O) (*Acta Allergol* 11 51 1949)
- 19 BERGQVIST (G) (*Acta Allergol* 9 97 106 1955)
- 20 SEEBERG (G) (*Diss Stockholm* 1947 P 1 Nordstedt & Soner)
- 21 HARD (S) (*Acta Dermato Venereol* 37 1 1957)
- 22 MAGNUSSON (B) (*Acta Dermato Venereol* 36 Suppl 35 1956)
- 23 KOCH (Hj) (*Acta otolaryngolog Diss Lund* 1947)
- 24 TYRESOV (N) (*Diss Stockholm* 1951)
- 25 SKOG (E) (*Diss Stockholm* 1956)
- 26 BERG (G) (*Svensk Läkartidning* 53 285 1956)

MEXICO

por

Jo = Luis CORTÉS

(Servicio de Alergia del Hospital Infantil Mexico D F)

CARACTERISTICAS GEOGRAFICAS Y METEOROLOGICAS

SITUACION La Republica Mexicana con una extensión de 2 000 000 de km² tiene la figura de un cuerno de la abundancia estando limitada al norte por los Estados Unidos de Norte America al sur la Republica de Guatemala y las Honduras Británicas al este por el Golfo de Mexico y el Mar Caribe y al oeste por el Oceano Pacifico Extendiendose desde los 14° hasta los 32° latitud Norte se encuentra atravesada por el trópico de Cáncer la parte sur está dentro de la zona tropical y tiene dos veces al año el sol sobre su zénit La parte norte que es la más grande se extiende en la región extratropical llegándole los rayos solares inclinados segun angulos variables

CLIMATOLOGIA La complicada orografia de la Republica Mexicana impide hacer generalizaciones no hay grandes superficies que disfruten de tipo de clima determinado porque la altitud variable en áreas cortas provoca modificaciones acentuadas creando muchos microclimas que se diferencian radicalmente no obstante su vecindad

En términos generales los climas que se han encontrado en la Republica Mexicana (Fig 1) son sahariano senegales mexicano estepario senegalés de monzón mexicano de monzón y sudanes

FISIOGRAFIA La Republica Mexicana se ha dividido en nueve zonas cuyos numerosos accidentes crean gran cantidad de valles circundados por cadenas montañosas las más importantes son la Sierra Madre Oriental y la Sierra Madre Occidental con los volcanes de mayor altura Ixtaccihuatl 5 280 m Popocatepetl 5 450 m y Citlaltepetl 5 594 m Entre estas dos cadenas montañosas se encuentra la altiplanicie central en cuya parte sur está localizada la ciudad de Mexico a 2 240 m de altura y a los 19°26' latitud Norte

REGIMENES TERMICOS (Fig 2) Se ha marcado el trópico climatológico que corta tres veces el trópico de Cáncer El área sur posee un regimen termico uniforme con pequeñas variaciones en la temperatura media mensual sin estación invernal propiamente dicha aun en las tierras altas del altiplano

En el área norte

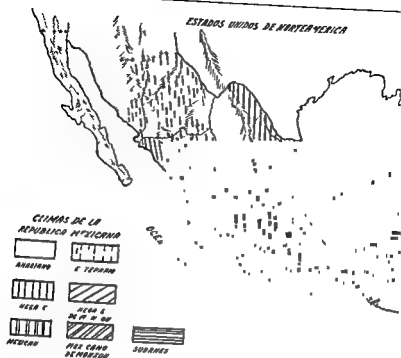


FIG. 1 — Climates



Fig. 2 — Regimen térmico

estaciones del año con variaciones muy benignas para alturas menores de 1 000 m la temperatura llega a tener máxima de 40 °C poco antes de la estación de lluvia. En el invierno en las partes altas del norte de la altiplanicie septentrional se presentan algunas nevadas ligeras.

De la línea UU a la frontera internacional hay una zona extrema con verano e invierno acentuados.

REGIMENES PLUVIALES (Fig. 3) Se pueden considerar cuatro zonas

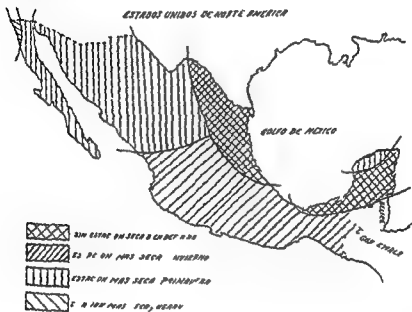


FIG. 3 — Regimen pluvial

1° Sin estación seca bien definida con lluvia en todos los meses independientemente de que en algunos de ellos la frecuencia de ésta sea mayor. Cubre la mayor parte de la planicie costera del Golfo de México y serranías vecinas.

2° La temporada de sequía queda localizada al invierno. Cubre la mayor parte del territorio nacional especialmente el centro y sur.

3° Con temporada de sequía en primavera. A esta zona pertenece gran parte de la altiplanicie septentrional del norte de la Sierra Madre Occidental, la planicie costera del noroeste, casi toda la península de Baja California y la porción norte de la de Yucatán.

4° La temporada de sequía es en verano. Queda limitada esta zona a la región comprendida entre Ensenada, Baja California y la frontera internacional.

HUMEDAD Es en general condicionada por la proximidad de la costa y los movimientos de las corrientes de aire de la atmósfera superior. Las cifras que se han encontrado son 70 % ó más a lo largo de los Estados cercanos

a la costa al sur del tropico de Cáncer, menos de 50 % a lo largo de Sonora en la parte oeste en la meseta central y en el centro de la Baja California. Cantidades que varían entre 50 y 70 % en el resto de la nación.

NUBLADOS El sureste particularmente Chiapas tiene alrededor de 150 días de nublados al año. La parte noreste los estados del centro y del oeste así como los de la zona sur de la nación tienen más de 90 días. El mínimo se ha visto al norte de Baja California (30 al año) en la meseta central se han encontrado 60.

ENFERMEDADES ALERGICAS MAS FRECUENTES

Sin poder dar cifras estadísticas es posible señalar de una manera general una incidencia de 1 a 10 considerando los pacientes que han tenido tienen o tendrán manifestaciones alérgicas. Esta cifra se modificará posiblemente en los próximos años, ya que día tras día se tiene mas conciencia de estos padecimientos. La mayoría de estos enfermos son vistos por el medico general o el dermatólogo siendo de mencionarse que muchos pacientes con la ayuda sintomática que reciben ya no desean someterse a un estudio alergológico.

Entre las características de los síndromes alérgicos en México se puede señalar que

1 Generalmente se presentan síntomas asociados bien sea en órganos de choque diferentes (mucosa y piel etc) o aun en distintas porciones del mismo órgano de choque (mucosa nasal y de bronquios). Los casos en que existe sintomatología en un solo órgano de choque son muy frecuentes.

2 En terminos generales puede señalarse que existen polisensibilizaciones siendo los alérgenos encontrados de distinto tipo (inhalante más o menos contactante). Los pacientes sensibles a un solo ofensor no son comunes.

3 La presencia de infecciones asociadas es muy frecuente tanto en las dermatosis como en las manifestaciones respiratorias. En los niños predominan las adenoamigdalitis y en los adultos la de los senos paranasales.

Aun cuando los tipos de síndromes alérgicos varían según determinadas zonas de la Republica Mexicana los síntomas respiratorios en términos generales, son los que predominan en particular en el adulto. En los niños se están encontrando cada vez con mas frecuencia. El factor bacteriano es muy importante en mas de 50 % de los casos y las sensibilizaciones a germen mantienen o desencadenan con mucha frecuencia crisis de asma bronquial o alergias nasales.

Hay zonas que hemos denominado asmógenas ya que ahí se encuentran numerosos enfermos y aun cuando existen otros padecimientos en número importante la relación podría cambiarse a 1 X 5. Están situadas alrededor de la costa, demostrando los estudios realizados que los hongos atmosféricos son de extraordinaria importancia.

Los síndromes dermatológicos se observan más en los pequeños sobre todo bajo la forma de prurigo urticaria. La dermatitis atópica parece tener la misma incidencia en niños y adultos cuando se presenta en estos últimos su rebeldía al tratamiento es mayor. Las reacciones urticáricas son bastante frecuentes en los adultos muchas de ellas son alérgicas siendo desencadenadas

nadas fundamentalmente por alérgenos intrínsecos (endoparásitos y bacterias) ingestantes alimentos y drogas

Aun cuando existe toda la enorme gama de síntomas alérgicos los anteriores son los más frecuentes

Entre las manifestaciones de hipersensibilidad quizá peculiares de México se puede mencionar la fotosensibilización en particular en su variedad de actinodermatitis. Entre los estudios realizados algunos señalan la coincidencia de que este padecimiento se encuentra en las zonas en que se consume maíz en mayor cantidad

Como reacción alérgica ocupacional mexicana se encuentra la dermatitis de la tortillera. Esta trabajadora es la que hace las tortillas (alimento fundamentalmente mexicano) para elaborarlas tiene que colocar un disco de maíz en una fuente de calor con la mano derecha es con la que lo coloca y por eso ese antebrazo queda más cerca de la fuente de calor y es en el precisamente donde se observan las lesiones

ALERGENOS OFENSORES

Varían según los distintos síndromes observados y los diferentes estados de la República Mexicana (la alimentación condiciones higiénicas sanitarias y climáticas son diferentes en ellos)

INHALANTES Puede decirse que este grupo es el más importante de ellos el polvo el más dañino. En la ciudad de México cercana al Lago de Texcoco desecado en febrero y marzo el viento sopla hacia ella originando que en esos meses su atmósfera se encuentre saturada de polvo. En Torreón Coah. en el centro del altiplano también con extraordinaria frecuencia se presentan tolvaneas lo mismo en otros estados de la República. El autor ha encontrado que en el Distrito Federal en esos meses hay mayor número de alergias respiratorias. Los tamos de frijol maíz trigo etc son de gran valor ofensor en las regiones agrícolas

HONGOS ATMOSFERICOS Se ha encontrado que son muy importantes en las zonas áridas de México. Se han encontrado en las zonas áridas de México. Se tomó en los días de calor.

POLENES Aunque son alérgenos de importancia no llegan por ningún motivo a alcanzar la que tienen en otros países. Clínicamente es indiscutible que hay un buen número de casos de polinosis con manifestaciones tanto bronquiales como nasales pero en la mayoría de ellos existen alérgenos asociados

En el Distrito Federal aunque con pequeñas alternancias el autor ha encontrado que las cuentas diarias son las señaladas en el cuadro No II (Informe oficial de la American Academy of Allergy). En términos generales existen

La estación de árboles de noviembre a abril siendo alérgicamente más importante el fraxinus. La de pastos de mayo a octubre con máximas cuentas en mayo y septiembre el más importante es el cynodon dactylon

CUADRO I

1955

| ESPORAS | | | | | | | CULTIVOS | | | | | | | | |
|---------|-----|-----|----|-----|-----|-----|----------|-----|-----|-----|-----|----|---|-----|------|
| Mes | Td | Al | Ho | He | S | T | Al | As | Ho | He | Pe | Mo | Y | O | T |
| Enero | 17 | 30 | | | 17 | 47 | 38 | 40 | 7 | 2 | 7 | | 3 | 16 | 113 |
| Febrero | 20 | 37 | 5 | 1 | 24 | 67 | 51 | 72 | 9 | 4 | 6 | 4 | | 35 | 181 |
| Marzo | 22 | 39 | 4 | 10 | 20 | 73 | 60 | 48 | 1 | 4 | 8 | | | 34 | 155 |
| Abril | 20 | 40 | | | 18 | 58 | 47 | 41 | 3 | 5 | 9 | | | 34 | 139 |
| Mayo | 21 | 37 | 13 | 16 | | 66 | 36 | 40 | 2 | 5 | 6 | 1 | | 30 | 120 |
| Junio | 22 | 44 | 14 | 18 | | 76 | 40 | 49 | 11 | 13 | 12 | 7 | | 28 | 160 |
| Julio | 21 | 33 | 16 | 18 | | 67 | 39 | 61 | 30 | 12 | 8 | | | 25 | 155 |
| Agosto | 22 | 33 | 16 | 13 | | 62 | 50 | 29 | 17 | 20 | 9 | | | 35 | 160 |
| Septbre | 19 | 34 | 9 | 8 | | 51 | 53 | 62 | 16 | 9 | 17 | | | 51 | 208 |
| Octubre | 22 | 39 | 4 | 6 | 11 | 60 | 63 | 42 | 18 | 10 | 16 | | | 46 | 195 |
| Novbre | 20 | 27 | | 10 | 20 | 57 | 53 | 48 | 28 | 11 | 4 | | | 48 | 192 |
| Dicbre | 22 | 40 | 3 | 5 | 22 | 70 | 76 | 67 | 45 | 5 | 15 | 8 | | 52 | 268 |
| TOTAL | 248 | 433 | 84 | 105 | 132 | 754 | 606 | 599 | 187 | 100 | 117 | 20 | 3 | 434 | 2066 |

| | | | | | |
|----|------------------|----|-------------|----|---------|
| Td | Total dias | S | Smut | Mo | Monilia |
| Al | Alternaria | T | Total | O | Otros |
| Ho | Hormodendrum | As | Aspergillus | H | Rust |
| He | Helminthosporium | Pe | Penicillium | Y | Yeast |

CUADRO II

| 1956 | E | F | M | A | M | J | J | A | ■ | O | △ | D | TOTAL |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| Fresno | 173 | 173 | 134 | 92 | | | | | | 59 | 114 | 215 | 900 |
| Cedro | 319 | 259 | 171 | 124 | 121 | | | | | 77 | 162 | 344 | 1577 |
| Aliso | 110 | 79 | 38 | 40 | | | | | | | 89 | 197 | 532 |
| Zacates | | | 4 | 33 | 97 | 102 | 92 | 102 | 108 | 110 | | | 645 |
| Compuestas | | | | | 76 | | | 83 | 80 | 82 | | | 325 |
| Amarantháceas | | | | | | 21 | 58 | 63 | 77 | | | | 219 |
| Ambrosia | | | | | | | | 79 | 191 | 210 | | | 440 |

Lc -
M

La ambrosia es cuatro para
aun cuando
faltan estudios podría señalarse la siguiente división botánica (Fig 4)
a) Zona central con datos similares a los de la ciudad de México
b) Zona noroeste con bastantes zacates y pastos (amaranthus híbridos
y retroflexus franseria tenuifolia ambrosia psyllostachia holcus halepensis
y cynodon dactylon

c) Zona norte que tiene también una rica flora alérgica *holcus* *halepensis* *cynodon dactylon* *phleum pratense* *amarantháceas* *quenopo* *diceas* *franseria tenuifolia* *parthium* *ligustrum* y *prosopis*

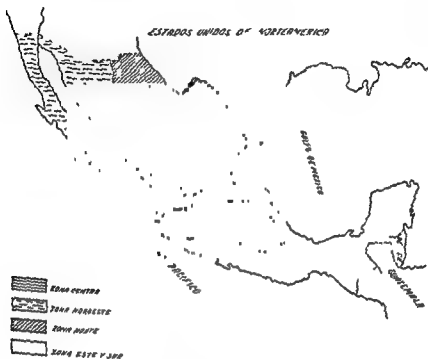


FIG. 4. — Zonas polínicas

d) Zona sudeste en la cual aparentemente no existen pólenes alérgicos en cantidad apreciable

OTROS INHALANTES que tienen cierta importancia son las plumas piretro lana y epitelios de animales

ALIMENTO Las diferencias de la comida en los distintos Estados de la República Mexicana hacen que estos alérgicamente tengan algunas variaciones En términos generales los más importantes son chocolate huevo leche, trigo maíz mariscos fresas almendra cacahuete nuez mango tomate chícharo frijol

CONTACTANTES Entre ellos además de los ocupacionales el que con más frecuencia se encuentra es la lana

INFECCIÓN Es de extraordinaria importancia sobre todo las que están localizadas en garganta nariz aparato digestivo y oídos

INSECTOS Están adquiriendo cada vez mayor valor tanto como contactantes inhalantes e inyectantes Las pulgas chinches mosquitos abejas se han señalado como ofensores con relativa frecuencia

ENDOPARASITO También se han reportado como causantes desencadenantes e mantenedores de síntomas alérgicos en particular *ascaris* y *tenia*

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Tienen como base una historia clínica cuidadosa (interrogatorio detallado y exploración física meticulosa), de acuerdo con ella se selecciona el tipo de estudio que debe hacerse

PRUEBAS INTRADERMICAS La mayoría de los alergólogos mexicanos utiliza el método intracutáneo siendo la selección de la concentración del extracto según el grado de hipersensibilidad existente. El resultado de las reacciones tardías no se considera muy importante en general sugiere presencia de algún alérgeno bacteriano o contaminación secundaria. En las pruebas con extractos de parásitos intestinales estudios realizados por el autor parecen indicar que la reacción inmediata es específica de especie y la tardía específica de grupo. De las pruebas con alimentos los resultados que se esperan obtener son dubitativos pero en algunos casos las respuestas son de valor importante.

No se acostumbra hacer un número sistemático de pruebas sino que la cantidad de ellas se selecciona de acuerdo con el tipo reaccional del paciente.

El método de transferencia pasiva es utilizado con bastante frecuencia por el autor.

Los alérgenos son preparados según los métodos usuales el autor utiliza para desgrasar aquellos que son ricos en lípidos (carnes) el aparato Soxhlet.

Las pruebas del parche que son un estudio frecuente proporcionan datos definitivos cuando se realizan.

Estudios a base de dietas, diarios alimenticios etc se llevan a cabo cuando están indicados.

Las pruebas con extractos bacterianos o con vacunas solo ocasionalmente se practican.

El estudio de leucocitos como método de investigación ha dado resultados interesantes.

La búsqueda de anticuerpos por el método de fijación en superficie ha proporcionado resultados consistentes en algunos padecimientos desencadenados por gérmenes. Estudios presentes señalan su bondad en la determinación del tipo sanguíneo así como grandes posibilidades para la identificación de reagentes circulantes.

TERAPEUTICA

Se tiene especial cuidado en considerar al enfermo en su conjunto, es decir al binomio formado por psiquis y soma y se piensa que se deben corregir y modificar todas las alteraciones fisiopatológicas que desencadenan sobre el conjunto el paroxismo alérgico.

La *terapéutica sintomática* es similar a la que se utiliza en los demás países. La *hiposensibilización*, que se realiza siempre que es posible es la *específica*. En términos generales se usa en los cuadros desencadenados por alérgenos inhalantes sobre todo por polvo, hongos atmosféricos, pólenes, lana, epitelios de animales, plumas, obteniéndose buenos resultados. Las vacunas bacterianas se utilizan particularmente en los casos de infecciones focales bajo la forma de vacunas autógenas o vacunas autógenas mas

suspensión de los tejidos hialinizados en que existía la infección o bien asociándolas a la histamina

Sólo en contadas ocasiones se realiza la hiposensibilización con alimentos y en casos excepcionales con drogas

La concentración del antígeno utilizado la dosis así como los intervalos están indicados por el tipo de paciente la vía de administración utilizada la mayoría de las veces es subcutánea y la duración del tratamiento está condicionada por la evolución clínica

La *terapia inespecífica* como la proteosa de Orsel el azufre precipitado la peptona de Witte es usada con más frecuencia que en otros países siendo los resultados obtenidos bastante alentadores

LA ALERGIA COMO ESPECIALIDAD EN LA MEDICINA MEXICANA DOCENCIA

Debe señalarse que en la actualidad hay un interés creciente en la identificación y estudio de los fenómenos de hipersensibilidad La mayoría de los médicos dedican sólo parte de su tiempo a los enfermos alérgicos los que ven únicamente pacientes de este tipo pueden calcularse en 16 estando radicados en las ciudades más importantes Existiendo en la República Mexicana aproximadamente 16 000 médicos la proporción resultante es uno por mil

En la Sociedad Mexicana de Alergistas se agrupan la mayor parte de los alergólogos mexicanos realizándose una reunión anual que se efectúa en algún Estado de la República siempre diferente bajo el patrocinio y en colaboración con la Universidad de ese lugar En el Distrito Federal se celebra una reunión mensual

Por lo que se refiere a la enseñanza además de los cursos para postgraduados que organiza la Sociedad Mexicana de Alergistas en la mayoría de las Universidades existe la cátedra (teórica y clínica) de Alergia se imparten también en diversos hospitales otros cursos para postgraduados con duración de un año o seis meses

Por lo que se refiere a la actitud de la población mexicana hacia la alergia se nota en aumento constante el interés hacia las enfermedades alérgicas

RESUMEN

La incidencia probable de alérgicos en México es de 1 cada 10 habitantes En general se encuentran sensibilizaciones múltiples frecuentemente asociadas con infecciones Los síntomas respiratorios son más frecuentes en los adultos existiendo «zonas asmógenas» sobre las costas del país Las manifestaciones dermatológicas más comunes son el prurito y urticaria en los niños la dermatitis atópica en niños y adultos y las reacciones urticarianas en los adultos La actinodermatitis tal vez sea una enfermedad peculiar de México y la dermatitis de las «tortilleras» (mujeres que trabajan el maíz) es una enfermedad ocupacional de importancia

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Tienen como base una historia clínica cuidadosa (interrogatorio detallado y exploración física meticulosa) de acuerdo con ella se selecciona el tipo de estudio que debe hacerse

PRUEBAS INTRADERMICAS La mayoría de los alergólogos mexicanos utiliza el método intracutáneo siendo la selección de la concentración del extracto según el grado de hipersensibilidad existente. El resultado de las reacciones tardías no se considera muy importante, en general sugiere presencia de algún alérgeno bacteriano o contaminación secundaria. En las pruebas con extractos de parásitos intestinales estudios realizados por el autor parecen indicar que la reacción inmediata es específica de especie y la tardía específica de grupo. De las pruebas con alimentos los resultados que se esperan obtener son dubitativos, pero en algunos casos las respuestas son de valor importante.

No se acostumbra hacer un número sistemático de pruebas sino que la cantidad de ellas se selecciona de acuerdo con el tipo reaccional del paciente.

El método de transferencia pasiva es utilizado con bastante frecuencia por el autor.

Los alérgenos son preparados según los métodos usuales; el autor utiliza para desgrasar aquellos que son ricos en lípidos (carnes) el aparato Soxhlet.

Las pruebas del parche que son un estudio frecuente proporcionan datos definitivos cuando se realizan.

Estudios a base de dietas, diarios alimenticios, etc. se llevan a cabo cuando están indicados.

Las pruebas con extractos bacterianos o con vacunas solo ocasionalmente se practican.

El estudio de leucocitos como método de investigación ha dado resultados interesantes.

La búsqueda de anticuerpos por el método de fijación en superficie ha proporcionado resultados consistentes en algunos padecimientos desencadenados por gérmenes; estudios presentes señalan su bondad en la determinación del tipo sanguíneo así como grandes posibilidades para la identificación de reagentes circulantes.

TERAPEUTICA

Se tiene especial cuidado en considerar al enfermo en su conjunto, es decir, al binomio formado por psiquis y soma, y se piensa que se deben corregir y modificar todas las alteraciones fisiopatológicas que desencadenan sobre el conjunto el paroxismo alérgico.

La *terapia sintomática* es similar a la que se utiliza en los demás países. La *hiposensibilización* que se realiza siempre que es posible es la *específica*. En términos generales se usa en los cuadros desencadenados por alérgenos inhalantes sobre todo por polvo, hongos atmosféricos, pólenes, lana, epitelios de animales, plumas, obteniéndose buenos resultados. Las vacunas bacterianas se utilizan particularmente en los casos de infecciones focales bajo la forma de vacunas autógenas o vacunas autógenas más

Allergenic insects are fleas bedbugs flies and bees

The intradermal tests are generally employed for the diagnosis the type of extracts are chosen and the number of tests decided specially for each patient The extracts are prepared as usual the author employs a Soxhlet apparatus for the defatting

Antibodies are successfully detected by surface fixation tests with serum and enable to diagnosis Brucellosis the identification of blood types seems to give good results for the detection of circulating antibodies

Therapeutically we successfully apply non specific treatments We notice a rising interest for allergy in the medical profession and in the public There are about 16 specialized allergologists but most physicians treat allergic patients

The Sociedad Mexicana de Allergistas organises annual meetings in various cities and also post graduate lectures A monthly meeting is held in Mexico City

Most universities give allergic tuition (both theoretical and practical)

Post graduate lessons are given in several hospitals

RÉSUMÉ

Le pourcentage probable de personnes atteintes de troubles allergiques est de 1 sur 10 au Mexique

La cause principale d'allergie est la sensibilisation aux pollens souvent associée à des infections Il existe le long des côtes des zones dites "Zones Asthmogènes"

Les symptômes respiratoires se rencontrent le plus souvent chez les adultes Les dermatoses sont plus fréquentes chez les enfants plus particulièrement le prurigo et l'urticaire

La proportion d'eczéma diathésique est sensiblement la même pour les enfants que pour les adultes les réactions d'urticaire sont fréquentes chez les adultes

L'actinodermatose est peut-être une maladie spécifiquement mexicaine ainsi que la dermatose des "Tortilleras" (femmes qui pilent le grain pour la "tortilla") qui semble elle aussi être une maladie professionnelle spéciale au Mexique

L'agent allergène principal est la poussière de diverses provenances légumineuses mais blé dans les régions agricoles moisissures atmosphériques dans les zones asthmogènes

Il y a une saison du pollen dans la partie centrale de la République Mexicaine la saison du pollen des arbres (*Fraxinus*) de novembre à avril celle du pollen de graminées (*Cynodon dactylon*) de mai à octobre la saison pour le pollen des plantes joue un rôle moindre (index 4 pour l'*Ambrosia*) Les plantes et les herbes abondent dans le nord et le nord-ouest du pays

Les causes possibles d'allergies alimentaires varient il en faut à l'autre chocolat cru le blé mais produits de la mer fraises noix mangues légumineuses

Les insectes allergènes sont les puces les punaises les mouches et les abeilles

Pour l'établissement du diagnostic les tests intradermiques sont généralement utilisés le type d'extrait employé et le nombre des tests est fixé pour chaque sujet

Les extraits sont préparés par les procédés habituels l'auteur se sert d'un appareil Soxhlet pour procéder à l'élimination des matières grasses

La détection des anticorps est réalisée de façon satisfaisante par des tests de fixation de surface faits avec du serum ils permettent de diagnostiquer la Brucellose l'identification des types sanguins semble donner de bons résultats pour la détection d'anticorps circulants

Du point de vue thérapeutique nous employons avec succès les traitements non spécifiques

On note dans le corps médical comme dans le public un intérêt croissant pour l'allergie

Il y a environ 16 allergologues spécialisés mais la plupart des médecins traitent des malades atteints de troubles allergiques

La « Sociedad Mexicana de Allergistas » organise des réunions annuelles dans différentes villes et aussi des cours post scolaires Elle tient une réunion mensuellement à Mexico City

Presque toutes les Universités ont des cours d'allergologie tant pratiques que théoriques

Des cours post scolaires sont faits dans quelques hôpitaux

ZUSAMMENFASSUNG

Der Prozentsatz von Personen mit allergisch bedingten Störungen beträgt in Mexiko ungefähr 10

Die hauptsächliche Ursache der Allergie ist eine Ueberempfindlichkeit gegen Pollen oft vergesellschaftet mit Infektionen Es bestehen entlang der Küste Zonen die man « asthmogene Zonen » genannt hat

Symptome von Seiten des Respirationsapparates finden sich am häufigsten bei Erwachsenen Dermatosen sind bei Kindern häufig insbesondere Prurigo und Urtikaria

Das Verhältnis zur Diathese Ekzem ist für Kinder und Erwachsene gleich urtikarische Reaktionen sind bei Erwachsenen häufig

Die Aktinodermatose dürfte eine spezifische Erkrankung für Mexiko sein wie auch die Trotilleras Dermatoze (Frauen die das Horn für den Tortilla zerstampfen) die ebenfalls eine für Mexiko eigene Berufskrankheit zu sein scheint

Das hauptsächliche Allergen ist der Staub verschiedener Herkunft Gemüse Mais Getreide in den bäuerlichen Regionen Luftschimmelpilze in den asthmogenen Zonen

Es gibt Pollen Jahreszeiten in der Zentralgegend der mexikanischen Republik Die Saison für Baumblüten (*Fraxinus*) von November bis April die Jahreszeit für Graspollen (*Cynodon Dactylon*) von Mai bis Oktober Die Saison für Pflanzenpollen spielt nur eine mindere Rolle (Index für Ambrosia 4) Die Pflanzen und Gräser sind im Norden und Nord Westen des Landes reichlich vorhanden

Die möglichen Ursachen einer Lebensmittellergie variieren von einem

Staat zum anderen Schokolade Eier Milch Getreide Mais Meeresprodukte Erdbeeren Nüsse Mangofrüchte Gemüse

Insektenallergene sind Flohe Wanzen Fliegen und Bienen

Für die Diagnostik werden im allgemeinen Intradermalteste verwendet der verwendete Extrakttyp und die Anzahl der Tests ist für jeden Stoff fixiert

Die Extrakte werden nach den geläufigen Prozeduren hergestellt der Autor verwendet einen Soxhlet Apparat um Fettsubstanzen zu eliminieren

Die Aufdeckung von Antikörpern wird in zufriedenstellender Manier mit Oberflächenfixationstesten durchgeführt sie gestatten die Brucellose zu diagnostizieren die Identifizierung von Bluttypen scheint gute Resultate für das Aufdecken zirkulierender Antikörper zu geben

Vom therapeutischen Standpunkt aus verwenden wir mit gutem Erfolg unspezifische Behandlungsmethoden

Man stellt sowohl in Ärztekreisen als auch in der Allgemeinheit zunehmendes Interesse für die Allergie fest

Es gibt ungefähr 16 Allergologen aber die meisten Ärzte behandeln Kranke mit allergischen Störungen

Die Sociedad Mexicana de Allergistas (mexikanische Vereinigung der Allergologen) veranstaltet jährliche Zusammenkünfte in den verschiedenen Städten und auch Fortbildungskurse In Mexiko City veranstaltet sie monatliche Zusammenkünfte

Fast alle Universitäten führen sowohl praktische als auch theoretische Allergologiekurse durch

Fortbildungskurse werden von manchen Krankenhäusern veranstaltet

PORTUGAL

par

MARIO DAMAS MORA

(Service des maladies allergiques de la Junta de Provincia da Estremadura
Lisboa)

Le Portugal, jardin de l'Europe, chante par les poètes, morceau de terre avec une surface de 9 000 km² borde au nord et à l'est par l'Espagne et au sud et à l'ouest par l'Océan Atlantique, jouit d'un climat privilégié grâce à sa position géographique et à la proximité du Gulf Stream.

Avec une population de 9 000 000 environ d'habitants, il y a dans le pays une diversité de sous-climats intéressant différentes régions. Dans ces sous-climats, les micro-climats ont les variétés les plus inégales.

Dans un travail récemment discuté au II^e Congrès International d'Asthmologie qui eut lieu à Lisbonne en octobre 1957, on constata l'influence du climat comme un facteur provocateur de crises d'allergie. Ce fait est très important étant donné qu'il dépend du développement de certaines espèces botaniques qui causent par leur production pollinique des sensibilisations allergiques spécifiques.

Selon les travaux de ma compatriote Quiteria G. Pinto da Silva, la pollinisation de l'air dans certaines régions du pays augmente brusquement en avril et atteint son maximum en mai (1241 à 5987 grains de pollen par cm³).

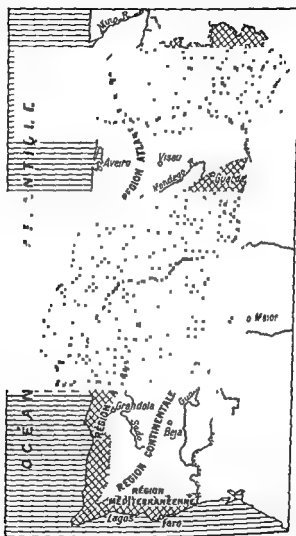
L'analyse des moyennes mensuelles en 1950 met en évidence l'existence d'une saison pollinique printanière et d'une autre, légère et d'une courte durée, au début de l'automne (octobre).

Les espèces suivantes sont communes au Portugal: *Cupressus sempervirens* — *Pinus parietaria officinalis* — Graminées (le pollen de graminées a été considéré comme un des principaux agents de pollinose étant donné sa toxicité allergique — Woodhouse 1945) — *Olea europaea* — *Quercus pedunculata* et *Amarantaceae* — *Xanthium* et *Artemisia* — *Plantago*.

Des tests effectués chez un grand nombre d'individus ont révélé une grande positivité aux pollens de *Dactylis*, *Hordeum*, *Festuca*, *Secale cereale*, *Polypogon*, *Tea*, *Naja*.

Étant donné qu'il n'y a pas chez nous de service spécialisé pour l'étude et le traitement des maladies allergiques, il est impossible de nous faire une idée complète sur l'importance de ce fléau.

Dans le petit service officiel qui se trouve sous ma direction qui est consacré aux maladies allergiques et qui est maintenu par la Junta de la Province d'Estremadura on a observé et traité pendant les six dernières années environ 8 000 allergiques appartenant à des classes économiquement faibles



Régions climatiques du Portugal

Si l'on ajoute à ce chiffre les 4 000 malades environ de la clinique non officielle, et en tenant compte des renseignements fournis par d'autres allergistes du pays on constate que le pourcentage d'allergiques au Portugal ne doit pas être très éloigné des chiffres publiés par l'International Association of Allergists au 1^{er} Congrès International de Zurich.

Environ 50 % sont d'origine de rhinites allergiques et 35 % relèvent d'injection.

des facteurs allergico inflammatoires ou allergico infectieux (bronchites d'origine ou « epine irritative » tuberculeuse) et les 25 % restants relèvent d'affections dans lesquelles on ne peut envisager l'existence d'un facteur allergique

A la suite des contacts fréquents que j'ai avec le service du Professeur Pasteur Vallery Radot à l'Hopital Broussais à Paris j'ai pu adopter pour mon service au Portugal en ce qui concerne les études cliniques expérimentales et thérapeutiques sur l'allergie la même orientation quoique modifiée en quelques petits détails que celle de l'École Française. On a organisé un groupe de spécialistes qui suivant les mêmes principes a effectué un travail scientifique important

En outre la Société Portugaise d'Allergie ou sont groupés les allergistes portugais peut maintenant s'enorgueillir de la présence de spécialistes tels que Joao Correia Guimaraes Dias de Andrade Ramos Castano Quaresma de Matos Bairo da Silva Piedade Guerreiro Pereira da Conceicao Vasques Lopes Jeremias da Silva Lopes de Carvalho outre les Professeurs Adelino Padesca Cerqueira Gomes et beaucoup d'autres qui ont apporté leur contribution

Certains travaux sur l'ACTH le métabolisme de l'histamine certaines pollinoses la crenothérapie des allergies la valeur de l'éosinophilie l'action de la prednisolone (commercialisée au Portugal sous la forme injectable et sous le nom de Lepicortinolo) les antibiotiques les extraits polyvalents allergiques tel que l'Asmalergil du Professeur Gianfranco Capuani et beaucoup d'autres ont été méthodiquement publiés comme une contribution modeste portugaise à l'étude mondiale des maladies allergiques

Étant donné que les possibilités de recherches sont assez limitées le travail se faisant dans un milieu sceptique sinon hostile ou la grande majorité des personnes à commencer par quelques gouvernants responsables considèrent les manifestations d'allergie comme un accident vulgaire et simple et sans la reconnaissance officielle de cette spécialité par l'Ordem dos Medicos (Association des Médecins) on doit reconnaître aux collègues précurseurs de l'étude des maladies allergiques au Portugal le mérite et leur accorder notre admiration et sympathie pour l'abnégation et l'esprit de sacrifice révélés par leur persévérance

Il n'y a que peu de dispositions législatives au Portugal pour la protection de l'ouvrier qui s'expose à l'action des allergènes sensibilisants par la nécessité de son travail. Ainsi nous n'avons que la loi n° 1942 du 27 juillet 1936 concernant les accidents de travail et maladies professionnelles laquelle permet d'envisager favorablement la protection des sujets sensibilisés pendant leur travail quotidien pourvu qu'ils soient inclus dans l'organisation corporative

Les dispositions de cette loi sont les suivantes

Chapitre I

Art 1^{er} — On accordera l'assistance clinique quelle que soit la manière dont elle est administrée y compris les médicaments ainsi que les indemnités établies par cette loi à tous les ouvriers employés par d'autres personnes lesquels peuvent être victimes d'accidents de travail leur causant une lésion ou maladie dans les cas suivants

1^o Au local etc pendant la période de travail

Er referiert dann das einzige vorhandene Gesetz zum Schutz der Arbeiter gegen Berufskrankheiten und Schaden das vom 27 Juli 1936 stammt und er erwähnt auch das vom portugiesischen «Minister der Gilden» gegebene Versprechen die offizielle Liste der Berufskrankheiten bezüglich allergischer Krankheiten neu zu bearbeiten

RESUMEN

Dado que no existen estadísticas oficiales debido a la falta de servicios especializados de investigación y tratamiento de enfermedades alergicas el autor se limita a presentar la información obtenida en su servicio de la Junta de la Provincia de Extremadura y la de algunos colegas especializados en el tratamiento de las afecciones alérgicas

De acuerdo con las cifras presentadas por la I. A. A. en el Ier Congreso Internacional de Alergología en Zurich se refiere a las conclusiones de la 2a Conferencia Internacional de Asmología en Lisboa en octubre de 1936 sobre la «necesidad de estudiar una legislación destinada a la protección de la salud de los obreros y a la defensa de los pacientes de asma profesional». Al mismo tiempo llama la atención sobre la influencia del clima sobre el desarrollo de las enfermedades alergicas que son producidas por los pólenes de ciertas especies botánicas

El autor se refiere a la única ley de protección de los accidentes de trabajo y las enfermedades profesionales que data del 27 de julio de 1936 y a la promesa del Ministro portugués de las Corporaciones de actualizar la lista de las enfermedades profesionales teniendo en cuenta las sensibilizaciones alergicas

des facteurs allergico inflammatoires ou allergico infectieux (bronchites d'origine ou « épine irritative » tuberculeuse) et les 15 restants relevent d'affections dans lesquelles on ne peut envisager l'existence d'un facteur allergique

A la suite des contacts fréquents que j'ai avec le service du Professeur Pasteur Vallery Radot à l'Hôpital Broussais à Paris j'ai pu adopter pour mon service au Portugal en ce qui concerne les études cliniques expérimentales et thérapeutiques sur l'allergie la même orientation quoique modifiée en quelques petits détails que celle de l'École Française. On a organisé un groupe de spécialistes qui suivant les mêmes principes a effectué un travail scientifique important

En outre la Société Portugaise d'Allergie ou sont groupés les allergistes portugais peut maintenant s'enorgueillir de la présence de spécialistes tels que Joao Correia Guimaraes Dias de Andrade Ramos Castano Quarasma de Matos Bairo da Silva Piedade Guerreiro Pereira da Conceição Vasques Lopes Jeremias da Silva Lopes de Carvalho outre les Professeurs Adelino Padesca Cerquetra Gomes et beaucoup d'autres qui ont apporté leur contribution

Certains travaux sur l'ACTH le métabolisme de l'histamine certaines pollinoses la crenothérapie des allergies la valeur de l'éosinophilie l'action de la prednisolone (commercialisée au Portugal sous la forme injectable et sous le nom de Lepicortinolo) les antibiotiques les extraits polys allergéniques tel que l'Asmalergil du Professeur Gianfranco Capuani et beaucoup d'autres ont été méthodiquement publiés comme une contribution modeste portugaise à l'étude mondiale des maladies allergiques

Étant donné que les possibilités de recherches sont assez limitées le travail se faisant dans un milieu sceptique sinon hostile ou la grande majorité des personnes à commencer par quelques gouvernants responsables considèrent les manifestations d'allergie comme un accident vulgaire et simple et sans la reconnaissance officielle de cette spécialité par l'Ordem dos Médicos (Association des Médecins) on doit reconnaître aux collègues précurseurs de l'étude des maladies allergiques au Portugal le mérite et leur accorder notre admiration et sympathie pour l'abnégation et l'esprit de sacrifice révélés par leur persévérance

Il n'y a que peu de dispositions législatives au Portugal pour la protection de l'ouvrier qui s'expose à l'action des allergènes sensibilisants par la nécessité de son travail. Ainsi nous avons que la loi n° 1912 du 27 juillet 1936 concernant les accidents de travail et maladies professionnelles laquelle permet d'envisager favorablement la protection des sujets sensibilisés pendant leur travail quotidien pourvu qu'ils soient inclus dans l'organisation corporative

Les dispositions de cette loi sont les suivantes

Chapitre I

1^{re} 1^{re} — On accordera l'assistance clinique quelle que soit la manière dont elle est administrée y compris les médicaments ainsi que les indemnités établies par cette loi à tous les ouvriers employés par d'autres personnes lesquels peuvent être victimes d'accidents de travail leur causant une lésion ou maladie dans les cas suivants

1^o Au local etc pendant la période de travail

2° Pendant le travail hors du local et la période de travail normal si l'accident a lieu pendant l'exécution d'ordres ou services sous l'autorité patronale

3° Pendant l'exécution de services rendus spontanément par les ouvriers à l'entité patronale si celle-ci peut en obtenir des bénéfices économiques

§ unique — Si la lésion ou la maladie n'est pas reconnue immédiatement après l'accident la victime devra fournir les preuves nécessaires que celle-ci est une conséquence de cet accident

Art 5 — Les dispositions de cette loi sont applicables aux maladies professionnelles suivantes

- a) Intoxication par plomb, etc
- b) Intoxication par mercure etc
- c) Intoxication par l'action de colorants et dissolvants nuisibles
- d) Intoxication par l'action de poussières gazeuses et vapeurs industriels
- e) Intoxication par l'action des rayons X ou de substances radioactives
- f) Infection charbonneuse
- g) Dermatoses professionnelles

La II^e Conférence Internationale d'Asthmologie qui a eu lieu à Lisbonne attire l'attention des organismes officiels du monde entier sur « la nécessité d'étudier une législation destinée à la protection de la santé des ouvriers et à la défense des droits de ceux qui sont atteints par l'asthme professionnel »

En portant à la connaissance du Ministre des Corporations les conclusions de la Conférence la Société Portugaise d'Allergie attire l'attention du Ministre sur l'importance du problème de l'allergie au Portugal. Selon les statistiques publiées environ 85 000 individus c'est à dire environ 1 % de la population totale du pays sont atteints d'asthme.

Les allergistes portugais espèrent que par l'entremise de leur Société on demandera leur collaboration pour le règlement officiel de ce problème et qu'on pourra ainsi organiser un ou plusieurs Centres de recherches et de traitement d'asthme et des maladies allergiques ce dont nous sommes si désireux car cela est nécessaire pour l'étude rationnelle de la lutte contre ces maladies.

RÉSUMÉ

L'auteur n'ayant pas d'éléments statistiques officiels par manque de services spécialisés de recherches et traitements des maladies allergiques se borne à présenter les informations obtenues dans son service de la « Junta de Provincia da Estremadura » et des collègues spécialisés dans le traitement des affections allergiques. D'accord avec les chiffres présentés par lui à la I^{re} Conférence Internationale d'Allergologie à Zurich il rappelle les conclusions de la II^e Conférence Internationale d'Asthmologie à Lisbonne en octobre 1957 sur « la nécessité d'étude d'une législation destinée à la protection de la santé des ouvriers et à la défense des droits de ceux qui sont atteints par l'asthme professionnel ». En même temps il attire l'attention sur l'influence du climat dans le développement des affections allergiques.

conséquence de l'existence de certaines e pe h n q d term nent
 par leur production pollinique des sens il l e l p tiques
 Il se refere à la seule loi de protectu n n n n l l nt d t al
 et les maladies professionnelles datant du ll z l n
 donnée par le Ministre portugais des t o f f l a e
 des malades professionnelles au po nt l l ll
 giques

SUMMARY

As there are no official statistical data available n l l j l
 medical services for allergic therapy and allerg v l l l
 the author will only give information gathered n h d part n l
 Junta de Provincia da Estramadura ant am n l h ll g s j
 l z ng in the treatment of allergic d seases

The author agrees with the figures set for v l n tl I A A t tl
 time of the first Allergological Congress held n / r l and c r t th
 conclusions of the second International Conferen e l A thm l l l l l n
 October 1937) with regards to the necessity to ck t legal m s t
 the purpose of protecting worker's health and to l o k t l d n l
 the rights of workmen suffering from occupat nal asth a

Attention is drawn to the influence exerted by the climate n tl l l no
 of allergic diseases due to pollens of certa n botan cal spe es h l arc
 responsible for specific allerg c sens itizations

The au hor then refers to the only existing law regulating the protect on
 of workmen against injuries and occupational illnesses th a l a dates from
 the 27th of July 1936 and he also mentions the prom a made by the
 Portuguese Minister of corporations to add the allergu d seases to the
 official l st of the occupational diseases

ZUSAMMENFASSUNG

Da in Portugal keine offiziellen statistischen Unterlagen zur Verfügung
 stehen und ausserdem keine auf Allergieforschung und Allergielbehandlung
 spezialisierten Anstalten vorhanden sind wird der Autor nur Informa
 tionen geben können die er in seinem Bezirk Junta de Pro ncia da
 Estramadura » und unter seinen auf Asthmabehandlung spezialisierten
 Kollegen gesammelt hat

Der Autor stimmt den Entschlüssen zu die von der I A A am ersten
 Allergiekongress in Zurich gefasst worden waren und er erinnert an die
 Beschlüsse der zweiten internationalen Asthmakonferenz in Lissabon
 (Oktober 1937) die den Zweck verfolgten gesetzliche Massnahmen zum
 Schutze der Gesundheit des arbeitenden Menschen zu finden und für
 die Verteidigung der Rechte der an Berufsasthma erkrankten Arbeiter zu
 sorgen.

Der Einfluss des Klimas auf die Verbreitung allergischer Erkrankungen
 wird beachtet von Erkrankungen bei denen Pollen gewisser botanischer
 Species für die spezifische allergische Sensibilisierung verantwortlich sind

Er referiert dann das einzige vorhandene Gesetz zum Schutz der Arbeiter gegen Berufskrankheiten und Schäden das vom 27. Juli 1936 stammt und er erwähnt auch das vom portugiesischen « Minister der Gilden » gegebene Versprechen die offizielle Liste der Berufskrankheiten bezüglich allergischer Krankheiten neu zu bearbeiten.

RESUMEN

Dado que no existen estadísticas oficiales debido a la falta de servicios especializados de investigación y tratamiento de enfermedades alérgicas el autor se limita a presentar la información obtenida en su servicio de la Junta de la Provincia de Extremadura y la de algunos colegas especializados en el tratamiento de las afecciones alérgicas.

De acuerdo con las cifras presentadas por la I. A. A. en el Ier Congreso Internacional de Alergología en Zurich se refiere a las conclusiones de la 2.ª Conferencia Internacional de Asmología en Lisboa en octubre de 1937 sobre la necesidad de estudiar una legislación destinada a la protección de la salud de los obreros y a la defensa de los pacientes de asma profesional. Al mismo tiempo llama la atención sobre la influencia del clima sobre el desarrollo de las enfermedades alérgicas que son producidas por los polenes de ciertas especies botánicas.

El autor se refiere a la única ley de protección de los accidentes de trabajo y las enfermedades profesionales que data del 27 de julio de 1936 y a la promesa del Ministro portugués de las Corporaciones de actualizar la lista de las enfermedades profesionales teniendo en cuenta las sensibilizaciones alérgicas.

BELGIQUE

par

Jacques DUCHAÎNE

(Clin que Antoine Depage Bruxelles)

La Belgique pays de modeste étendue (30 506 km²) est par contre un des plus peuples du monde 9 millions d'habitants recensés à la fin de l'année 1956

Le relief est peu accusé sauf dans la partie orientale où s'élève le plateau des Ardennes région de collines de bois à population clairsemée par suite de la pauvreté du sol. En fait la majeure partie des habitants est concentrée dans les régions de la basse et moyenne Belgique où se trouvent les grandes villes les centres industriels et où la fertilité du sol a permis la culture intensive des céréales et des plantes industrielles (betterave sucrière colza) et le développement important de l'élevage.

Le climat est tempéré sans grandes variations de la température humide sujet aux brouillards par suite de la proximité des grands fleuves Meuse Escaut et Rhin qui se jettent dans la Mer du Nord. Dans l'Est du pays le climat est plus rude et plus sec et la neige y est souvent abondante durant une partie de l'hiver.

Ces conditions climatiques et sociales favorisent incontestablement l'éclosion des maladies allergiques et elles contribuent à aggraver leur évolution surtout en ce qui concerne l'allergie respiratoire. Le nombre d'asthmatiques semble être assez élevé et dans la majorité des cas il existe certainement un facteur allergique à la base de leur affection.

L'allergène dominant est la poussière de maison et la source principale se trouve dans la literie. Depuis une dizaine d'années l'usage de literies en latex de caoutchouc ou en fibres synthétiques tend à se répandre mais il est difficile d'apprécier l'influence que celles-ci pourraient avoir sur la courbe de la morbidité asthmatique. Néanmoins les matelas en poils de lapin fort prisés avant 1940 ont été presque entièrement abandonnés et il est tout à fait exceptionnel de rencontrer une sensibilisation à cet allergène chez l'enfant chose qui était encore très fréquente il y a quelques années.

Divers facteurs locaux importants contribuent à aggraver l'asthme en Belgique. Les automnes et les hivers brumeux favorisent les poussées infectieuses et dans les centres industriels les brouillards chargés de vapeurs toxiques (smog) exercent une influence extrêmement néfaste sur

les malades dont l'équilibre respiratoire est instable. Heureusement les essais effectués depuis plus de deux ans semblent montrer que les conséquences en peuvent être efficacement combattues par les corticostéroïdes.

I PRINCIPALES MALADIES ALLERGIQUES

Comme la terre est cultivée dans ses moindres recoins (sauf dans les Ardennes) les forêts sont rares et les espèces anémophiles autres que les graminées sont peu répandues. Mais ces dernières sont très abondantes dans tout le pays et la saison de la pollinose est courte (4 à 5 semaines) mais sévère. Les cas de sensibilisation au pollen des arbres sont très rares et les quelques cas de pollinose aux composées qui ont été dépistés concernaient des jardiniers ou des individus qui avaient séjourné durant plusieurs années aux États-Unis. En fait la seule composée anémophile dont le pollen pourrait se montrer nocif est *artemisia* et il semble bien qu'elle soit un peu répandue que la densité de son pollen dans l'atmosphère n'ait jamais atteint le seuil critique.

L'allergie respiratoire due aux spores de moisissures atmosphériques est beaucoup moins fréquente que ne semblerait l'indiquer le résultat des tests cutanés. En fait grâce aux épreuves de provocation nous avons pu dépister quelques sensibilisations à *alternaria* et à *cladysporium* mais aucune jusqu'à ce jour aux autres moisissures.

L'eczéma atopique est peu répandu tout au moins chez l'adulte et la sensibilisation aux poussières domestiques nous semble y jouer un rôle plus important que l'allergie alimentaire.

Par contre l'urticaire et l'œdème angioneurotique sont le plus souvent d'origine alimentaire et surtout médicamenteuse. L'usage généralisé des antibiotiques, des barbituriques, des laxatifs semble avoir multiplié la fréquence de ces allergies.

Il en est de même de l'allergie professionnelle dont l'augmentation est sans doute due en partie à l'amélioration des techniques du diagnostic mais aussi à la création de nouvelles industries où se manipulent un grand nombre d'allergènes puissants (industries chimique, pharmaceutique, alimentaire, etc.).

II STATISTIQUES

a) MORTALITÉ

Ce n'est que depuis l'année 1954 qu'il existe des statistiques valables sur les causes de décès en Belgique. Un nouveau modèle de bulletin de déclaration confidentiel fut introduit à cette date et la nomenclature adoptée est conforme au règlement de l'Organisation mondiale de la Santé.

Le tableau I nous donne le détail de la mortalité pour l'asthme allergique établi pour l'année 1954 suivant les déclarations des médecins traitant. Il nous semble utile de le compléter par le tableau II qui résume la mortalité par bronchite chronique pendant la même période. Il n'est que trop certain que de nombreux cas étiquetés bronchites chroniques rentreraient dans la catégorie de l'asthme allergique si le diagnostic étiologique en avait pu être fait avec plus de compétence. (Que faut-il penser des 15 enfants de 0 à 5 ans morts de bronchite chronique?)

TABIEAU I
Mortalité par asthme allergique en 1954 (1)

| GROUPES D'AGE | RÉPARTITION DE LA POPULATION | NOMBRE DE DÉCÈS PAR ASTHME ALLERGIQUE | | | NOMBRE DE DÉCÈS PAR 100 000 HABITANTS |
|---------------|------------------------------|---------------------------------------|-----|-------|---------------------------------------|
| | | H | F | TOTAL | |
| 5 ans | 696 120 | 5 | 2 | 7 | 1 |
| 10 " | 681 879 | — | — | — | — |
| 15 " | 533 931 | 1 | — | 1 | 0 38 |
| 20 " | 5 6 616 | 2 | — | 2 | 0 35 |
| 25 " | 631 444 | 2 | 2 | 4 | 0 63 |
| 30 " | 653 790 | 4 | 2 | 6 | 0 92 |
| 35 " | 695 057 | — | 8 | 8 | 1 15 |
| 40 " | 430 926 | — | 1 | 1 | — |
| 45 " | 632 033 | 9 | 10 | 19 | 3 01 |
| 50 " | 642 456 | 18 | 15 | 33 | 5 15 |
| 55 " | 630 062 | 32 | 15 | 47 | 7 46 |
| 60 " | 550 106 | 46 | 29 | 74 | 13 45 |
| 65 " | 449 365 | 65 | 24 | 89 | 20 22 |
| 70 " | 373 377 | 66 | 39 | 105 | 28 62 |
| 75 " | 297 024 | 51 | 32 | 83 | 28 17 |
| 80 " | 200 548 | 40 | 41 | 81 | 40 5 |
| 85 " | 102 281 | 25 | 21 | 46 | 48 |
| + 85 " | 43 749 | 13 | 14 | 27 | 67 5 |
| TOTAL | 8 840 704 | 387 | 256 | 643 | 7 04 |

TABIEAU II
Mortalité par bronchite chronique en 1954 (1)

| GROUPES D'AGE | NOMBRE DE DÉCÈS PAR BRONCHITE CHRONIQUE | | | NOMBRE DE DÉCÈS PAR 100 000 HABITANTS |
|---------------|---|-----|-------|---------------------------------------|
| | H | F | TOTAL | |
| 5 ans | 8 | 7 | 15 | 2 17 |
| 10 " | — | — | — | — |
| 15 " | — | — | — | — |
| 20 " | 1 | — | 1 | 0 17 |
| 25 " | — | — | — | — |
| 30 " | — | 2 | 2 | 0 3 |
| 35 " | 3 | 2 | 5 | 0 72 |
| 40 " | 4 | — | 4 | 0 88 |
| 45 " | 9 | 1 | 10 | 1 42 |
| 50 " | 30 | 4 | 34 | 5 31 |
| 55 " | 53 | 7 | 60 | 9 52 |
| 60 " | 105 | 17 | 122 | 22 18 |
| 65 " | 140 | 27 | 167 | 37 95 |
| 70 " | 187 | 29 | 216 | 58 38 |
| 75 " | 161 | 60 | 221 | 62 |
| 80 " | 127 | 95 | 222 | 111 |
| 85 " | 89 | 66 | 155 | 155 |
| + 85 " | 42 | 43 | 85 | 212 5 |
| TOTAL | 950 | 360 | 1 319 | 14 92 |

Néanmoins si nous comparons les chiffres du tableau I aux statistiques pour l'Angleterre et le Pays de Galles (année 1944) publiées par D. A. Williams (3) nous pourrions constater qu'ils correspondent à peu de chose près (73 décès par million d'habitants en Belgique pour 70 en Angleterre).

Cette comparaison est d'ailleurs tout à fait valable car la Belgique et l'Angleterre présentent toutes deux des courbes démographiques parallèles et la répartition de la population suivant l'âge et le sexe y est pratiquement la même.

Notons enfin que la mortalité par asthme allergique et bronchite chronique (2 513 décès) dépasse largement le total de 1 696 tuberculeux pulmonaires morts durant la même période.

b) INFLUENCE DE L'INDUSTRIALISATION SUR LA MORTALITÉ DES AFFECTIONS NON TUBERCULEUSES DES VOIES RESPIRATOIRES.

La Belgique est divisée administrativement en neuf provinces dont deux (Liege et le Hainaut) sont fortement industrialisées et comprennent les grands centres de l'industrie lourde (fer et charbon). Les provinces d'Anvers du Brabant des deux Flandres du Limbourg bien que fort peuplées ont conservé une importante activité agricole. Enfin les provinces du Luxembourg et de Namur sont essentiellement agricoles et leur population est plus réduite que celle des autres parties du pays.

Il n'existe pas de statistiques concernant la mortalité par asthme pour les diverses provinces mais on peut s'en faire une idée assez nette grâce au tableau III qui résume le nombre de décès par affections des voies respira-

TABLEAU III

Décès par affections non tuberculeuses des voies respiratoires dans les neuf provinces de Belgique (1)

| PROVINCES | POPULATION | NOMBRE DE DÉCÈS PAR AFFECTIONS DES VOIES RESPIR. (T. exclue) | NOMBRE DE DÉCÈS PAR 100 000 HABITANT |
|-----------------|------------|---|--|
| Hainaut | 1 253 558 | 2 012 | 16,7 |
| Liege | 989 668 | 1 286 | 14,3 |
| Anvers | 1 352 330 | 1 274 | 9 |
| Brabant | 1 874 168 | 1 471 | 8,1 |
| Flandre orient. | 1 246 060 | 1 241 | 10,3 |
| — occident | 1 246 060 | 834 | 6,9 |
| Limbourg | 517 561 | 341 | 6,8 |
| Luxembourg | 216 431 | 238 | 1,1 |
| Namur | 363 462 | 462 | 1,2 |

toires à l'exclusion de la tuberculose et du cancer. Il est indéniable que l'industrialisation constitue un facteur d'aggravation des maladies respiratoires (et par conséquent de l'asthme qui est ici compris dans la même rubrique).

c) MORBIDITÉ

Au moment de rédiger ce rapport malgré nos recherches il nous a paru que les statistiques publiées par les différents services de médecine des hôpitaux ou cliniques ne donnent que la proportion des asthmatiques par rapport au nombre total des malades ayant eu recours à leurs soins. Mais même lorsque ces dernières statistiques ont été établies avec tout le soin nécessaire elles refléteront inmanquablement la spécialisation plus ou moins poussée en allergie du service des voies respiratoires. Il est certain qu'un chef de service qui s'intéresse particulièrement aux choses de l'allergie drainera la clientèle correspondante et que ses statistiques seront artificiellement gonflées.

Néanmoins comme les résultats de plusieurs examens de collectivités ont été publiés et que ceux-ci ne comprennent que la rubrique affections des voies respiratoires à l'exclusion de la tuberculose il serait intéressant de pouvoir se rendre compte de la proportion approximative d'allergiques parmi ces malades respiratoires.

Nous possédons deux séries de statistiques à ce sujet et dans les deux cas elles se rapportent à un service de pneumologie où les diagnostics d'allergie ont été établis avec tout le soin désirable. 1° Un service de pédiatrie dans un hôpital central de Bruxelles 77 p 100 de cas d'allergie sur 250 cas pulmonaires (enfants de 0 à 15 ans) 2° Un service de pneumologie dans un groupe médical 76 p 100 d'allergiques sur 1837 malades (enfants et adultes).

Nous pouvons donc poser en principe que chez 76 p 100 des malades souffrant d'affections chroniques des poumons il existe un facteur allergique tout au moins comme base de leur maladie.

Ces chiffres ne sont valables que pour les allergies respiratoires (qui constituent la majeure partie des allergies atopiques) car à notre connaissance tout au moins il n'existe aucune donnée qui puisse nous mettre sur la voie de l'importance relative des autres affections allergiques eczéma de contact urticaire migraine etc dont le pourcentage de morbidité doit être assez élevé mais dont la mortalité est pratiquement nulle.

d) COUT DE LA MALADIE

Lors de la tutelle sanitaire des agents de l'État en 1954 sur 123 481 malades examinés 15 433 ont été reconnus atteints de troubles des voies respiratoires (à l'exclusion de la tuberculose et du cancer) (2). Si le chiffre de 76 p 100 d'allergiques cité ci-dessus est exact nous en concluons que 11 799 étaient des allergiques respiratoires (soit 9 p 100 des malades examinés).

De même sachant que 246 301 jours de congé ont été attribués aux malades pulmonaires nous en déduisons que nos 11 729 allergiques ont bénéficié de 181 168 jours d'absence soit 16 journées par an et par malade allergique.

{ } Il pourrait qu'une documentation concernant les examens d'aptitude à l'armée ou le résultat d'enquêtes parmi les collectivités soit publiée au cours des mois prochains. Dans l'affirmative nous ne manquerons pas d'en faire état lors de la discussion du présent rapport.

Néanmoins l'effort est encore trop sporadique et surtout trop récent pour qu'on puisse affirmer que l'enseignement de l'allergologie y soit établi sur des bases définitives.

Précisons en outre qu'il existe à Liège un centre de recherches expérimentales ou sous l'impulsion du Dr Jean Lecomte on étudie le métabolisme de l'histamine et des histamino libérateurs sur l'animal et en clinique humaine.

Dans la même ville une étude systématique de l'eczéma professionnel est poursuivie par Mme le Docteur van Cauwenberge dans le service de Dermatologie du Professeur Japire.

IV. NOMBRE DE MÉDECINS ALLERGISTES

Pour une population de 9 millions d'habitants la Belgique compte environ 10 000 docteurs en médecine. Parmi ceux-ci 8 peuvent être considérés comme allergistes à plein temps leur pratique s'adressant exclusivement aux maladies allergiques. Une vingtaine d'autres tout en étant spécialisés en pneumologie en médecine interne ou en O. R. I. font bénéficier leurs malades des techniques et traitements allergologiques qu'ils ont approfondis. Il est à remarquer que 4 parmi ces 8 allergistes travaillent dans les services hospitaliers universitaires de médecine interne à Louvain ou de pédiatrie à Bruxelles et que les 4 autres appartiennent à des groupes médicaux polycliniques du secteur privé. Ceci confirme le fait que la pratique exclusive de l'allergie ne peut être fructueuse que si elle s'exerce en milieu hospitalier ou tout au moins que si elle conserve des rapports étroits avec la médecine interne les autres spécialités et notamment avec l'O. R. L. et la dermatologie.

Il n'est pas téméraire d'affirmer que au point de vue formation ces 8 allergistes sont des autodidactes et que à ils ont puisé la base de leurs connaissances dans les traités français allemands et anglo-saxons ils ont surtout été façonnés par la rude école de la pratique quotidienne. Au début de leur carrière tous ont suivi les cours de perfectionnement organisés chaque année à l'Hôpital Broussais par le Professeur Pasteur Vallery Radot dont l'influence a souvent été déterminante dans le choix de leur spécialisation ultérieure.

V. SOCIÉTÉS SCIENTIFIQUES

Bien que des communications ayant trait à l'allergie soient assez souvent présentées devant l'une ou l'autre assemblée scientifique seule la Société Belge d'Allergologie s'occupe exclusivement de l'allergie clinique ou expérimentale. Fondée en juillet 1946 elle comprend 38 membres payant régulièrement leur cotisation et un nombre plus élevé de membres moins privilégiés de leur patrimoine.

Au début la Société Belge d'Allergologie renseigne ses auditeurs sur les trahissements de guerre lorsque les relations entre la Belgique et les centres de

peu d'intérêt que le corps médical avait toujours manifesté même avant la guerre envers une spécialité qui pouvait sembler n'avoir acquis droit de cité qu'aux seuls États Unis elle organisa une série de conférences destinées à éclairer les médecins sur les caractéristiques fondamentales de la pratique allergologique. Cette action dont l'utilité est incontestable fut entravée par diverses difficultés matérielles (p. ex. impossibilité de se procurer des extraits allergéniques efficaces sur le marché belge) mais surtout par l'absence d'une tradition solide qui aurait pu soumettre nos erreurs d'interprétation à l'arbitrage de critères valables.

À l'heure actuelle la Société Belge d'Allergologie organise régulièrement des réunions amicales où sans formalisme excessif sont mis en discussion certains aspects fondamentaux de l'activité professionnelle citons : valeur comparative des différents extraits allergiques commerciaux rôle des antigènes alimentaires traitement par les corticostéroïdes statistiques recueillies par les membres présentation de cas mises au point etc. Les travaux originaux sont plus rares car la majorité de ceux-ci sont présentes lors des congrès internationaux qui se succèdent à un rythme accéléré.

Récemment la Société Belge d'Allergologie a eu son attention attirée sur un fait qui mérite d'être examiné attentivement. Sous l'influence de diverses firmes commerciales mettant en vente des boîtes d'extraits destinés aux tests cutanés de nombreux médecins pratiquent ces épreuves sans ordre et sans méthode et par défaut d'expérience ou d'esprit critique ils imposent souvent à leurs malades des traitements dits de désensibilisation spécifique qui ne désensibilisent rien et ne sont certainement pas spécifiques. Nous voyons aussi certains médecins adresser leur patient à des laboratoires d'analyses biologiques en les priant de le tester pour voir à quoi il est allergique !

Ces pratiques sont le témoignage certain de l'ignorance encore répandue dans une grande partie du corps médical des techniques courantes de l'allergologie et portent en elles le danger d'une dégradation continue de la confiance que notre spécialité devrait inspirer. Les allergistes belges estiment qu'il s'agit là d'une de ces maladies infantiles qui frappent régulièrement les jeunes spécialités médicales et que seule la diffusion d'un enseignement adéquat peut utilement combattre mais ils n'en regrettent pas moins que jusqu'à ce jour les facultés de médecine semblent vouloir demeurer étrangères à celle-ci.

VI SÉCURITÉ SOCIALE

La Sécurité Sociale ou Fonds National d'Assurances Maladie et Invalidité est destinée à aider financièrement ses cotisants c'est à dire la très grande majorité des habitants du pays frappés par la maladie ou le chômage.

Les diverses prestations médicales ont été codifiées en 1945 lors de la création de la S. S. Elles n'ont subi que peu de changements depuis lors et aucune des techniques utilisées couramment par l'allergiste (tests cutanés épidermo réactions Prausnitz-Kustner épreuves fonctionnelles pulmonaires etc.) n'y sont mentionnées et elles ne donnent donc pas droit légal à remboursement. Il en est de même de certains médicaments coûteux.

comme les corticostéroïdes mais depuis peu la prednisone sous prescription magistrale est admise au remboursement intégral. Malgré cela il est incontestable que les malades allergiques doivent supporter personnellement la plus grande part des frais médicaux élevés qu'enraine le traitement d'une affection chronique plus que toute autre sujette à des rechutes.

VII GROUPEMENT PROFESSIONNEL

La Sécurité Sociale reconnaît le fait de la spécialisation en médecine en accordant un tarif préférentiel aux médecins légalement reconnus comme spécialistes. Ceux-ci ont formé divers groupements professionnels destinés à défendre leurs intérêts et à établir les critères d'admission des candidats.

Les allergistes sont actuellement en nombre trop restreint pour songer à se grouper sur le plan professionnel. La plupart sont d'ailleurs reconnus comme spécialistes mais dans les disciplines (pneumologie, médecine interne, pédiatrie, O.R.L.) qu'ils pratiquaient avant de se consacrer exclusivement à l'allergie.

Cependant, il n'est pas interdit de penser que lorsque la pratique de notre spécialité aura touché un plus grand nombre de médecins, surtout parmi les jeunes sortant de l'Université, la création d'une Union professionnelle des Allergistes ne s'impose comme une nécessité absolue.

VIII ARMEMENT MÉDICO SOCIAL POUR MALADES ALLERGIQUES

La fondation d'établissements pour enfants asthmatiques s'avère être indispensable si nous désirons lutter efficacement contre les maladies allergiques au moment où elles sont le plus accessibles à nos moyens thérapeutiques, c'est-à-dire durant l'enfance.

Cette nécessité a retenu l'attention du Ministère de la Santé publique et il se pourrait que bientôt quelques sanatoria dépeuplés par la réduction du nombre de tuberculeux hospitalisés soient transformés en homes pour enfants asthmatiques ou eczémateux.

Mais là encore l'obstacle principal réside dans le nombre insuffisant des médecins compétents en allergie et qui pourraient consacrer leurs efforts à cette nouvelle tâche. Il en est de même du personnel infirmier et il est urgent que les écoles d'infirmières et d'assistantes sociales dispensent à leurs élèves quelques notions d'allergologie.

IX PERSPECTIVES D'AVENIR DE L'ALLERGOLOGIE EN BELGIQUE

Malgré toutes ces lacunes, les perspectives pour l'avenir ne sont pas mauvaises. Mais avant que les allergistes belges puissent entreprendre des travaux scientifiques de longue haleine ou des recherches statistiques étendues, le problème de l'enseignement de l'allergologie doit être résolu.

Cet enseignement devrait comporter deux échelons : 1° l'organisation de cours d'allergologie clinique pour les étudiants fréquentant les hôpitaux et 2° la création d'un enseignement post universitaire s'adressant plus spécialement aux médecins diplômés.

Ces deux cycles d'enseignement devraient être exclusivement d'ordre pratique, comporter un minimum de conférences ex cathedra, un maximum de mises au point et de discussions au cours de présentations de malades.

Malheureusement une telle organisation semble être difficile à mettre sur pied à l'heure actuelle sur le plan local. C'est pourquoi nous reprenons la proposition jadis émise qu'un groupement international, tel l'Académie Européenne d'Allergologie, fonde dans plusieurs villes universitaires des centres d'enseignement post universitaire basés sur les diverses communautés linguistiques de l'Europe.

La Faculté de Médecine de Paris, grâce à son expérience déjà longue des cours de perfectionnement en allergologie, grâce à la haute qualité de son corps professoral, à sa situation géographique favorable, aux facilités qu'elle peut offrir aux étudiants, semble être tout indiquée pour dispenser un tel enseignement aux médecins de langue française, soit en développant ce qui existe déjà, soit en créant de toute pièce, sur le modèle des universités américaines, une session académique durant les mois de l'été.

La Société Belge d'Allergie envisagerait en outre avec faveur qu'un autre centre poursuivant les mêmes buts soit organisé en Hollande au bénéfice des médecins belges dont le flamand est la langue usuelle.

RÉSUMÉ

Divers aspects médico-sociaux des maladies allergiques en Belgique ont été passés en revue.

Au point de vue social, l'asthme est certainement l'affection allergique la plus répandue et la plus grave. Son taux de mortalité dépasse celui de la tuberculose et le coût de la maladie (chomage et soins médico-pharmaceutiques) peut être évalué à 1 835 millions de francs ou \$ 3 671 680 par an, dont la majeure partie est à charge de la Sécurité Sociale, c'est-à-dire de la collectivité.

Il n'existe aucune chaire d'allergologie dans les facultés de médecine ni aucun service hospitalier spécialisé. Quelques médecins ont créé à titre souvent précaire des consultations externes pour malades allergiques dans le cadre des consultations spécialisées qui existaient déjà.

Les besoins les plus urgents à satisfaire comprennent : 1° l'organisation d'un enseignement universitaire et post universitaire, surtout d'ordre pratique ;

2° la création d'un armement médico-social de protection de l'enfant contre l'asthme et les maladies connexes ;

3° l'intervention plus équitable de la Sécurité Sociale pour tout ce qui concerne les soins médico-pharmaceutiques immédiats aux malades allergiques ;

4° l'aide financière de la Sécurité Sociale visant à établir une prévention des maladies allergiques respiratoires.

SUMMARY

Various medical and social aspects of the allergic diseases in Belgium have been reviewed

From the social point of view asthma is undoubtedly the most frequent and the severest one among allergic diseases. Its mortality rate is higher than the rate of tuberculosis and the expenses involved (Dole Medical and Pharmaceutical cares) run into 1 milliard 835 millions Belgian francs which means 3 671 680 U.S.A. dollars per year: the major part of the expenses are supported by the Health Services that is to say the collectivity.

Our faculties have no allergological chairs and our hospitals no specialized departments.

A few physicians have created in hospitals and sometimes precariously joined to already existing specialized out patients departments some allergic medical advising departments for patients from the outside.

Our most urgent needs are

I The foundation of a mostly practical university and post graduated allergological tuition.

II To have at our command medical and social weapons in order to enable us to protect childhood against asthma and related diseases.

III An uprighter treatment and understanding on the part of the health services for everything in connection with immediate medical and pharmaceutical care for allergic patients.

IV Financial support from the Health Services to the purpose of initiating a policy for the prevention of allergic diseases.

ZUSAMMENFASSUNG

Zahlreiche medizinische und soziale Aspekte allergischer Erkrankungen wurden in Belgien besprochen.

Vom sozialen Standpunkt aus gesehen ist zweifellos Asthma die häufigste und schwerste der allergischen Erkrankungen. Seine Mortalitätsquote ist höher als die bei Tuberkulose und die Kosten (Spende medizinische und pharmazeutische Pflege) die dadurch bedingt werden betragen 1 milliard 835 millionen belgische Franken was 3 671 680 E.S. Dollars pro Jahr bedeutet: der grösste Teil dieser Ausgaben werden vom Gesundheitswesen getragen, das heisst von der Allgemeinheit.

Unsere Fakultäten haben keine Lehrstühle für Allergologie und unsere Krankenhäuser keine spezialisierten Abteilungen.

Eine gewisse Anzahl von Ärzten gründete manchmal nur widerruflich und mit schon vorhandenen spezialisierten Abteilungen gekoppelt einige medizinische Allergieambulanzen für von Aussen kommende Patienten.

Die dringlichsten Notwendigkeiten für uns sind

I Die Gründung einer zum Grossteil praktisch ausgerichteten Universitäts- und nach der Graduation Allergologieausbildung.

II Medizinische und soziale Waffen, die es uns ermöglichen die Kindheit vor Asthma und damit verbundenen Erkrankungen zu schützen sollen uns zur Verfügung stehen.

3 Gründlichere Behandlung und aufrichtigeres Verständnis von Seiten der Gesundheitsorganisationen für alles was mit einer unmittelbaren medizinischen und pharmaceutischen Obhut allergischer Patienten zusammenhängt

4 Finanzielle Unterstützung vom Gesundheitswesen zur Verwirklichung der zur Verhütung allergischer Krankheiten nothigen Anstalten

RESUMEN

Se pasan en revista diversos aspectos médico sociales de las enfermedades alergicas en Bélgica

Desde el punto de vista social el asma es ciertamente la afección alergica más extendida y la mas grave. La tasa de mortalidad es mayor que la de la tuberculosis y el costo de la enfermedad (ausentismo y atención médico farmacéutica) puede ser calculado en 1 835 millones anuales de francos belgas de los cuales la mayor parte es financiada por la *Sécurité Sociale* es decir la colectividad.

No existe ninguna cátedra de alergología en las Facultades de Medicina ni tampoco ningún servicio hospitalario especializado. Algunos profesionales han formado de manera precaria a menudo consultorios externos para los enfermos alergicos dentro de los consultorios especializados ya existentes.

Las necesidades más urgentes a satisfacer comprenden

- 1 La organización de la enseñanza universitaria y post universitaria sobre todo de carácter práctico
- 2 La creación de un equipo médico social de protección a la infancia contra el asma y las enfermedades conexas
- 3 La intervención mas justa de la *Sécurité Sociale* en todo lo que concierne a la atención médico farmacéutica inmediata de los enfermos alergicos
- 4 Ayuda financiera de la *Sécurité Sociale* con el fin de establecer una política de prevención de las enfermedades alergicas respiratorias

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Royaume de Belgique: *Statistiques des causes de décès* l'année 1954 Ministère de la Santé Publique et de la Famille
- 2 Royaume de Belgique: *Annuaire statistique de la Santé Publique* Exercice 1954
- 3 WILLIAMS (D. A.) *Social Importance of Allergic Disease* (II Congrès International d'Allergie et S. Harger Basel 1952)

FINLAND

by

ZAIDA ERIKSSON LIHR

(Hospital for Allergic Diseases Helsingfors Finland)

Finland situated between latitudes 60 and 70 is the most northerly country in the world with the exception of Iceland. One third of Finland's area lies in the Polar Circle. It is a land of great forests and boasts of 60 000 lakes and 30 000 islands. The lack of high mountains make the country well suited for agriculture. A big part of its 4 million people are farmers and are scattered over a great area. The population density being only 1.7 inhabitants per square kilometer.

The cold long and severe winters with the lack of sunshine and vitamin C predisposes its inhabitants to infections that are difficult to conquer. It also makes bronchial asthma the most common allergic disease. The necessity of warm and heavy clothing causes skin diseases to be next in prevalence among both children and adults. Allergic rhinitis due to chronic infections in the upper respiratory tract is often seen. Hayfever caused by pollen from timothy flowers and trees is a minor form of allergy. This is due to the short summer season. The huge forests dividing the fields also prevent the pollen from spreading over great areas.

The occurrence of allergy as a whole is greater in the part of the country near the seashore and around the big lakes. A study of the occurrence of allergy in about 5 000 Finnish school children in the western part of the country near the coast gave the figure of 6.81 %. An investigation of 28 000 school children of the same age in Helsinki the capital of Finland showed the incidence of 3.6 %. The frequency of skin diseases was in the first mentioned material 5.2 % in the latter only 2.1 % that of bronchial asthma 0.6 % and respiratory 0.7 %. Other allergies counted for 1 % in the first 0.8 % in the latter material.

In 1954 the Finnish army rejected 0.96 % of the recruits 18 years of age because of bronchial asthma. This figure is in close conformity with the 0.9 % stated by Williams as cause of rejection from the armed forces in the 18 year old group and the 0.9 % incidence of asthma in the adult population in England and Wales in 1944-47. It also conforms with the 0.94 % figure on bronchial asthma given by *et al* Collins among the white population in Baltimore in 1939-43.

A sexual difference in the occurrence of distribution of allergic diseases was clearly revealed in our studies. The incidence of bronchial asthma and the combination of asthma and eczema was higher in boys than of eczema in girls. The boys symptoms of allergy be it asthma or eczema were seen at an earlier age than in girls. Also in adults up to 40 years of age the same tendency was noticed. The incidence of bronchial asthma was greater in men, that of eczema in women. After the age of 40 no sexual difference in the distribution of allergic diseases was seen.

THE CAUSES OF ALLERGY

Chronic infections in different parts of the body, mainly in the upper and lower respiratory tract are the most common causes of allergy in Finland. Infections in sinuses, tonsils and teeth are mostly seen. Out of 300 asthmatic children treated in the wards of the Finnish allergy hospital 88% showed chronic infections of the upper 6% of the lower respiratory tract. In only 12% of the children no focal infection could be found. 100 adult hospital patients suffering from bronchial asthma were x-rayed and examined by the otolaryngologist and dentist. In 72% sinusitis was found being in 21.5% of a pansinusitis, 18.5% had polyps, 20% chronic tonsillitis and 58% periapical infections of the teeth. In only 10% of the studied material no signs of chronic infection could be found. In the infected cases it was clinically established that a definite and lasting improvement of the asthma was seen only in cases in which a sanitation of foci of infection could be performed.

In spite of the great importance of chronic infection as cause of allergy in our country, allergy to extrinsic factors such as inhalants and food is not uncommon. In the material mentioned above 36% of the patients with chronic infections showed marked positive skin tests to other allergens but bacteria. It is often difficult to determine which of these factors is the primary.

In the inhalant group dust, mostly house dust is the most prominent cause of allergy both in adults and in children, next to it comes horse and cows hair. Sometimes the combined sensitivity to cows hair, cowsmilk and meat is seen giving manifestations of both asthma and eczema in the same person. Sheep wool causes an often seen sensitivity. This is due to sheepskin and using of woollen material in clothing and handkerchiefs. Almost everybody in the rural areas wears home knitted woollen stockings and hand knitted or woven woollen clothes and also blankets. Often hand woven rugs from wool and cows hair cover floors and walls. These people may be sensitive even to lanolin (sheep fat) in the ointments used for eczemas. Feather also is a rather common cause of allergy. It is seen not only among owners of poultry farms but also among people sleeping on feather mattresses.

Food allergy is the most common form of allergy in small children whereas it is not often seen in adults. Hypersensitivity to milk is mostly observed, next comes eggs, chocolate, fish, wheat and peas. As to pollens, hypersensitivity to timothy is the most common. Allergy to birch pollen is not often seen but is very intensive while it lasts which is usually about 10 to

■ days Hypersensitivity to other trees and flowers is occasionally observed mostly in gardeners or owners of flower shops

Hypersensitivity to drugs has been more and more observed during recent years Anaphylactic shock due to penicillin occurred few times Two fatal cases have been reported in our country In 1 000 allergic patients intracutaneous skin tests with penicillin were positive in 33 % Same percentage was revealed in adults and children

A specific study of fungi as cause of allergy has not been performed in our country Clinical experience suggests that many eczemas in adults and children are caused by fungi

DIAGNOSIS

At the Hospital for Allergic Diseases in Helsinki as a routine 40 intracutaneous tests are performed on the upper arms of the patients Further intracutaneous passive transfer scratch patch food inhalant trial and Leucopenic Index tests are used individually when found necessary The extracts are prepared in the laboratory of the hospital by the Coca method They are standardized biologically according to suggestions made by the Extract Committee of the Scandinavian Allergy Society Tests with bacterial extracts have been abandoned during the last years because of the inadequate results obtained A thorough search for foci of infections is performed In addition special attention is paid to hormonal and metabolic disturbances which may have changed the organism of the patient from a normal to an allergic For this purpose Kepler glucose and insulin tolerance tests and determinations of hormones and minerals are performed

TREATMENT

The aim of our therapy is to alleviate the patient from existing allergic symptoms and correct disturbances found in the organism in order to facilitate the rechange from an allergic to a normal state or at least from manifest to latent allergy

The antinfections treatment includes focal sanitation combined with use of antibiotics stock or autovaccines and gammaglobulin

Specific hyposensitization is used in cases with positive skin tests After titration of the degree of sensitization treatment is started as a *preseasonal rush treatment* with injections given every 3 to 4 hours When the highest tolerated dosage is reached the same dose is repeated as maintenance treatment once a month for 2 to 3 years In cases of food allergy hyposensitization *per os* is preferred

This specific treatment is combined with *unspecific* such as sulfur in oil and histaminazo protein injections and electroaerosol therapy

The *general treatment* purposes to correct hormonal metabolic and psychic disturbances found Patients showing an insufficiency of the carbohydrate metabolism are given a special diet It contains a minor of carbohydrates and an increase of proteins fats and vitamins especially C vitamins Intervals between meals should be not more than four hours in order to maintain an even bloodsugar level

After the patients have finished the treatment in the hospital specially trained allergy nurses are keeping up the contact with them through home visits and correspondence

PROFESSIONAL AND EDUCATIONAL TRAINING

In 1934 the first Finnish allergy clinic was opened at the University hospital for internal medicine in Helsinki. It was headed by a pediatrician with one year training in allergy in U S A. In 1947 the allergy work was concentrated in the Hospital for Allergic Diseases, a hospital entirely devoted to allergy, maintained by the Finnish Foundation for Allergological Research. In 1951 the chief physician of the hospital was appointed assistant professor of allergy at the University of Helsinki. From this time on teaching of allergy has been given to the medical students and doctors have had opportunity of specializing in this field. Allergy is a subspecialty of internal medicine or pediatrics. Two years of work in an allergy clinic are required for specializing.

Three pediatricians are now specialists in allergy. About 60 physicians have received 1/2 to 1 year training at the allergy hospital and are in different parts of the country cooperating with the hospital.

The people in Finland have given great understanding and gratitude to the allergy work performed.

Also specialists in other fields of medicine seem to show an increased appreciation for this work.

SUMMARY

The most common allergies in Finland are bronchial asthma and various skin diseases. Bronchial asthma and the combination asthma and eczema are more often seen in males. In females up to 40 years of age allergy of the skin is more common. Allergic symptoms in boys develop at an earlier age than in girls. After 40 no sexual difference in the distribution of allergy was found.

Infections in the upper and lower respiratory tract are the main cause of allergy. Of 500 asthmatic children 88 p 100 showed chronic infections of the upper and 62 p 100 of the lower respiratory tract. Otolaryngologic and X ray studies of 200 adult asthmatics revealed sinusitis in 70 p 100 (in 21.5 p 100 pansinusitis), 18.5 p 100 had polyps, 20 p 100 chronic tonsillitis and 58 p 100 periapical infection. 36 p 100 also showed marked skin reactions to other allergens.

In adults sensitivity to housedust, horse hair, cow hair and sheep wool are most common. Food allergy (milk, egg, wheat) is more frequently seen in small children.

Hayfever is not common. It is mostly caused by pollen from timothy and birches.

Drug allergy, specially due to penicillin, is often seen.

Diagnosis. Thorough search for foci of infection. Attention paid to hormonal and metabolic disturbances, specially in suprarenal cortex and

sugar metabolism (Hepler glucose and insulin tolerance tests determination of hormones and minerals) Routine 40 intracutaneous and necessary individual scratch patch and passive transfer tests Food and inhalant exposure and Leucopenic Index

Treatment Focal sanitation antibiotics stock and autovaccine and gammaglobulin Specific hyposensitization as rush treatment (up to 15 injections per day) after titration of degree of sensitivity Maintenance treatment once a month for 2-3 years Food hyposensitization per os Antihistamines sulphur in oil and electroaerosol treatment Correction of hormonal metabolic and psychic disturbances Diet reduction of carbohydrates increase of protein fat and C vitamins four hour interval between meals

Educational training In 1934 first Allergy Clinic started In 1946 a special hospital for treatment of every kind of allergy was opened by the Finnish Foundation for Allergological Research In 1951 Assistant Professorship of Allergy installed at the University of Helsinki Medical School Allergy is a subspecialty of pediatrics or internal medicine After specializing in one of these fields 2 years of training in an allergy clinic is required

RÉSUMÉ

L'asthme bronchique et diverses affections cutanées sont les maladies allergiques les plus courantes en Finlande. On rencontre plus souvent chez les hommes l'asthme et l'eczéma combinés. Jusqu'à la quarantaine l'allergie cutanée est plus commune chez les femmes.

Les manifestations allergiques se produisent plus tôt chez les garçons que chez les filles. Après quarante ans l'âge ne joue plus de rôle dans la répartition des maladies allergiques.

Les infections des voies respiratoires inférieures ou supérieures sont les principales causes d'allergie. Sur 500 enfants asthmatiques 88 p 100 présentaient des infections chroniques des voies respiratoires supérieures et 62 p 100 des voies respiratoires inférieures.

L'examen oto-rhino-laryngologique et par rayons X de 200 asthmatiques adultes a permis le dénombrement suivant: 72 p 100 de cas de sinusite (dont 21 p 100 de pansinusites), 18 p 100 de polypes, 20 p 100 d'amygdales chroniques et 58 p 100 d'infections périapicales. 36 p 100 des malades examinés ont accusé des réactions cutanées très nettes à d'autres allergènes.

Chez les adultes les sensibilisations aux poussières domestiques et aux squames de cheval, aux poils de vache et de mouton sont les plus fréquentes. On rencontre les allergies alimentaires (lait, œufs, blé) le plus souvent chez les jeunes enfants. Le rhume des foins est rare. Il est principalement imputable aux bouleaux et à la fécule de prêle (*Phleum pratense*). Les cas d'allergie à la pénicilline sont fréquents.

Diagnostic Recherche sérieuse des foyers d'infection. Prise en considération des troubles d'origine hormonale et métabolique, plus particulièrement du cortex surrénalien et pour le métabolisme du sucre (Test de Hepler

de la tolerance du glucose et de l'insuline détermination des substances hormonales et minerales)

Méthodes couramment employées 40 tests intradermiques (nécessaire ment individuels) par cutiréactions épidermo réactions transfert passif exposition aux inhalants et aux aliments index leucopenique

Thérapeutique Traitement des foyers de la maladie antibiotiques stock vaccins auto vaccins gamma globuline

Désensibilisation spécifique comme traitement d'urgence (jusqu'à 15 injections par jour) après évaluation préalable du taux de sensibilisation Traitement d'entretien pendant deux ou trois ans

Désensibilisation aux aliments per os Antihistaminiques suspension de soufre dans l'huile traitement par électro-aérosols Correction des troubles hormonaux métaboliques et psychiques

Régime alimentaire Diminution des hydrates de carbone augmentation des protéines des graisses et de la vitamine C Repas pris à quatre heures d'intervalle

Enseignement allergologique Les débuts de la première clinique allergologique datent de 1934. En 1946 la Fondation Finlandaise pour la Recherche Allergologique a ouvert un hôpital pour le traitement de toutes les maladies allergiques. En 1951 une chaire de Professeur Agrégé d'Allergie a été créée à l'École de Médecine de l'Université d'Helsinki.

L'allergologie est considérée comme une branche spécialisée soit de la médecine interne soit de la pédiatrie. Après une spécialisation dans l'une de ces disciplines les allergologues doivent faire deux ans d'études dans une clinique allergologique spécialisée.

ZUSAMMEN FASSUNG

Die häufigsten Allergien in Finland sind Bronchialasthma und verschiedene Hauterkrankungen. Bronchialasthma und die Kombination Asthma mit Ekzem werden bei Männern häufiger beobachtet. Bei Frauen bis zu 40 Jahren werden Hautallergien öfters gesehen. Allergische Symptome treten bei den Jungen in einem früheren Alter auf als bei Mädchen. Nach dem 40 Lebensjahr konnten keine Unterschiede in der Allergieverteilung bei Männern und Frauen gefunden werden.

Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes sind die hauptsächlichsten Ursachen der Allergie. Von 500 asthmal leidenden Kindern zeigten 88 p 100 chronische Infektionen des oberen und 6 p 100 des unteren Respirationstraktes. Otolaryngologische Untersuchungen und Röntgenaufnahmen zeigten in 72 p 100 isenpolypen, in 10 p 100 periapikale Entzündungen.

Entzündungen 36 p 100 zeigten auch deutliche Hautreaktionen gegenüber anderen Allergenen.

Bei Erwachsenen ist eine Ueberempfindlichkeit gegen haushalten Staub, Pferdehaaren, Kuhhaaren und Schafwolle am meisten verbreitet. Eine Lebensmittelallergie (Milch, Eier, Weizen) kommt bei kleinen Kindern häufiger vor.

Heufieber ist nicht sehr verbreitet. Es wird meist von Birken und Timotheenblüten verursacht.

Eine Medikamentenallergie besonders gegenüber Penicillin wird oft beobachtet.

Diagnose Gründliche Untersuchung auf Foci und Infektionen hin. Hormon- und Stoffwechselstörungen besonders des Nebennierenrindensystem und des Zuckerstoffwechsel sollen beachtet werden (Kepler Glukose- und Insulintoleranztest, Hormon- und Mineralbestimmung). 40 intrakutane Routinetests und Kutanproben, besondere Epikutanproben und Passiv Transfer Tests. Nahrungsmittel- und Inhalationsexposition und weisses Blutbild.

Behandlung Focus Sanierung, Antibiotika, Stamm- und Autovaccine, Gammaglobuline. Spezifische Hyposensibilisierung als Hauptbehandlung (bis zu 1,5 Injektionen pro Tag) nachdem man den Grad der Ueberempfindlichkeit titriert hat. Dauerbehandlung einmal im Monat durch 2-3 Jahre. Nahrungsmittel desensibilisierung per os, Antihistamine, Schwefel in Ölsuspension, Elektroaerosoltherapie, Ausgleichen von hormonellen, stoffwechselbedingten und psychischen Störungen, Diät, Verminderung von Zucker, Vermehrung von Proteinen, Fette und Vitamin C, Vierstundendenintervalle zwischen den Mahlzeiten.

Ausbildung 1934 wurde die erste Allergieklinik gegründet. 1946 wurde von der finnischen Gesellschaft für Allergieforschung ein Spezialkrankenhaus zur Behandlung aller Arten von Allergien gegründet. 1951 wurde ein Lehrstuhl für einen ausserordentlichen Professor für Allergie an der medizinischen Fakultät der Universität Helsinki eingerichtet. Allergie ist eine Subspezialisierung der Kinderheilkunde oder Inneren Medizin. Es werden 2 Jahre Tätigkeit an einer Allergie Klinik nach der Spezialisierung in einem dieser Fächer verlangt.

RESUMEN

Las enfermedades alérgicas más comunes en Finlandia son el asma bronquial y algunas afecciones de la piel. El asma bronquial y su asociación con el eczema se observa más frecuentemente en los hombres. En las mujeres hasta los 40 años es más común la alergia dermatológica. Los síntomas alérgicos se desarrollan más precozmente en los niños que en las niñas. Después de los 40 años de edad no se observan diferencias en la distribución de las alergias en hombres y mujeres.

Las infecciones del árbol respiratorio constituyen la principal causa de la alergia. Sobre 400 niños asmáticos el 88 p. 100 tenía infecciones crónicas del árbol respiratorio superior y el 62 p. 100 del inferior. Exámenes otorinolaringológicos y de rinoscopia efectuados sobre 200 asmáticos adultos indicaron sinusitis en el 72 p. 100 de los casos (pansinusitis en el 21,5), pólipos en el 18,5 p. 100, amigdalitis crónica en el 20 p. 100 e infecciones perapicales en el 58 p. 100. En el 36 p. 100 de los enfermos se obtuvieron reacciones cutáneas a diversos alérgenos.

En los adultos es frecuente la sensibilización a pelo doméstico, pelos de caballo y vaca y lana. La alergia alimenticia (leche, huevo, trigo) se ve más a menudo en los niños pequeños.

La fiebre de heno es rara y es provocada sobretudo por el polen de ribete y gramíneas (*Phleum*)

La alergia a drogas causada por la penicilina se encuentra a menudo

Diagnostico Se realiza una cuidadosa búsqueda de focos sépticos. Se presta mucha atención a los trastornos hormonales y metabólicos, especialmente de las suprarrenales y del metabolismo de la glucosa (Kepler tests de tolerancia de la insulina dosificación de hormonas y minerales). Se efectúan unos 40 tests intradérmicos de rutina y los que sean además necesarios en cada caso ya sea por cutirreacción prueba de parche de transferencia pasiva de provocación con alimentos u inhalantes e índice leucopénico

Tratamiento Eliminación de los focos sépticos antibióticos stock y autovacunas gamaglobulina. La desensibilización específica por el método *crush* (hasta 15 inyecciones diarias) luego de determinar el grado de sensibilidad del paciente. Tratamientos de mantenimiento con una inyección mensual durante 2 o 3 años. Desensibilización alimenticia por boca. Anti histamínicos azufre coloidal tratamiento por aeroelectrosoles. Corrección de los trastornos hormonales metabólicos y psíquicos. Dietas de reducción de hidratos de carbono y aumento de proteínas grasas y vitamina C e intervalos de 4 horas entre las comidas.

Aspectos educacionales En 1934 se instaló la primer clínica de alergia. En 1946 la Fundación Finlandesa de Investigaciones Alergológicas inauguró un hospital dedicado especialmente a las enfermedades alérgicas de todo tipo. En 1951 fué creado un cargo de Profesor Asistente de Alergia en la Universidad de Helsinki. La alergia es una subespecialidad de la medicina interna o de la pediatría y se requiere primeramente la especialización en algunas de esas ramas y luego 2 años de práctica en una clínica alérgica.

CUBA

por

G. ESTRADA DE LA RIVA MICAELACA

Habana, Cuba

La reacción immuno biológica alérgica es un fenómeno inmutible ya ocurra en Cuba o en cualquier otro lugar de la tierra. Por el tanto determinadas condiciones climatológicas, geográficas, sociales y hasta biológicas del habitante de Cuba conducen a la observación de sus manifestaciones tanto etiologicas como clinicas que se agrietan segun la naturaleza del agente habitual de producirse el fenómeno alérgico.

La situación geográfica de Cuba entre las paralelas 20 y 23 N. y los meridianos 74 y 85 E. aproximadamente la sitúa en la zona tropical próxima a la templada del norte determinando esta situación un clima benigno con pocas variaciones entre sus estaciones que se reflejan en el número de lluvias que coincide con parte de la primavera y el verano y seco que comprende la mayor parte de nuestro invierno tras la estación que se extiende de principios de septiembre a noviembre. Las temperaturas fluctúan entre 35° C. en la época estival y 18° C. en el invierno con escasas descensos a 15° C.

La distribución orografica de Cuba desprovista de grandes elevaciones sitúa a la zona oriental de la isla y su situación entre el Mar

fénica sobre toda su área ya fluctúan entre 64 y 76 por ciento en la estación seca y entre 74 y 97 por ciento en la estación de las lluvias.

Todos los factores expuestos hacen de Cuba una región de alta humedad relativa y es un agente alérgico de excepción siendo esporádico con la causa de los vados de esta modalidad etiológica. Esos mismos factores favorecen el desarrollo de una vasta flora microbica ambiente y las mayores concentraciones durante la época de lluvias.

Es el bio organismo micótico junto al «complejo polvo de casa» el elemento etiológico en el más alto número de casos de alergia respiratoria de carácter exógeno en nuestro medio

Paralelamente y en mayor grado corren las estadísticas de alergia respiratoria de carácter bacteriano comprendiendo al igual que en los grupos anteriores toda la sindromología del aparato respiratorio desde la simple tos alérgica hasta el más profundo cuadro de asma bronquial pasando por nutridas casuísticas de bronquitis bronquiectasias rinitis sinusitis y hasta ocasionales casos de consolidación pulmonar a tipo Loeffler

En orden de menor frecuencia son observados grupos de alergia respiratoria de carácter exógeno por sensibilización «epidérmica» de animales y productos misceláneos del medio y en menor grado por sensibilización a alimentos especialmente en adultos



Las dermatosis constituyen el segundo gran grupo de alergias en nuestro país especialmente las del tipo reaccional retardado por sensibilización de la epidermis las dermatitis por contacto

Siendo la población de Cuba eminentemente agrícola e industrial y hallándose notablemente concentrada esta actividad en la industria azucarera no es de extrañar que sea en el obrero del azúcar donde hallamos los grupos mas nutridos de esta forma clínica de la alergia

Se hallan especialmente afectados los cultivadores de la caña de azúcar por su exposición constante durante varios meses del año al contacto de oleoresinas del tallo de la flor o guin principal vector de sustancias volátiles las hojas y la caña misma siendo frecuente la observación durante los meses de diciembre a mayo de numerosos casos de dermatitis de la más variada distribución anatómica pero con especial localización en la región palmar izquierda por prensión de la caña al ser cortada y ambas piernas por contacto de las hojas inferiores y región externa de ambos brazos La cara como fenómeno de curiosa observación «rara vez» afectada Posiblemente ello sea debido a la protección conferida por los sombreros de anchas alas de los agricultores

El segundo factor determinante en orden de frecuencia de nuestras dermatitis contactantes son los productos químicos muy especialmente los contenidos en cosméticos Cuba es un país altamente consumidor de productos cosméticos y es sabido que la mayoría de los manufactureros sacrifican la inocuidad de los ingredientes a las cualidades adherentes y lucimiento de sus productos siendo como es natural los más frecuentes ofensores los esmaltes para uñas lociones y tintes para el pelo y demás integrantes del maquillaje femenino



El tercer grupo de las alergias observadas en Cuba está constituido por sensibilizaciones de la piel en su aspecto profundo donde el mecanismo patogenico se halla constituido por intensas vasodilataciones en las capas

inferiores del dermis con actividad de sustancias histaminoides o seroto-
nina dando lugar a estados de urticaria propiamente dicha o del tipo
gigante angioedema y edema angioneurótico y urticarias papulosas y
prurigo simple constituyendo el grupo de los «liquen urticatus»

En la mayoría de los casos el agente sensibilizante en este tipo de dermatosis
es de nuevo el producto químico pero por vía ingestante o inyectante y en
la forma de agentes medicamentosos alergia a drogas. En este grupo se
hallan comprendidos la enfermedad del suero gran diversidad de cuadros
anafilactoides y verdaderos estados de asma bronquial y rinitis como parte
de los últimos

Si bien aunque en menor grado los alimentos y elementos larvarios y
productos del catabolismo de parásitos intestinales son factores etiológicos
importantes en la producción de dermatitis urticantes son las drogas los
agentes ofensores más frecuentemente observados en las dermatosis refe-
ridas así como en numerosos casos de dermatitis eczematoides muy simi-
lares a verdaderos cuadros de dermatitis atópica eritemas generalizados
y multiformes reacciones acneiformes y excepcionalmente purpura simple
no-trombocitopénica. Como en todas partes son los yoduros bromuros
salicilatos fenolfaleína sulfonamidas y penicilina los agentes más frecuentes
en este tipo de sensibilización

En Cuba como en todos los países tropicales es frecuente el parasitismo
intestinal especialmente en las regiones rurales. Como hemos señalado
anteriormente los elementos larvarios de los parásitos sus productos cata-
bólicos y aun su soma proteico constituyen potencialmente alérgenos endó-
genos que dan lugar a numerosas formas clínicas de alergia ocupando el
primer lugar en orden de frecuencia las dermatitis urticantes para ser segui-
das por diversos tipos de dermatosis eczematoides repercusiones en el
aparato respiratorio y con menor frecuencia alteraciones del colágeno con
cuadros clínicos de síndrome de Loeffler eosinofilia tropical lupus
eritematoso disseminado dermatomiositis y periarteritis nodosa sin omitir
algunos aspectos de artritis reumatoide



En el aspecto social cabe a Cuba el privilegio de hallarse junto a los
primeros países que reconocieron la alergología como especialidad médica
autónoma. Gestiones realizadas por el autor ante el Colegio Médico Nacio-
nal y el Ministerio del Trabajo de Cuba lo dejaron así establecido y a ese
tenor fué creado y establecido el primer servicio médico social de alergia
en este país en la Casa de Salud de la Asociación Canaria en La Habana
bajo la organización y dirección actual del autor. En 1944 fué creado el
Servicio de Investigaciones Alergicas del Consejo Nacional de Tuberculosis
ad es to al Ministerio de Salubridad organizado por su actual director
Doctor José M. Quintero Fossas. Más tarde fué establecido un servicio
dedicado a la especialidad en el Hospital Calixto García actualmente Hos-
pital Universitario y posteriormente han sido creados servicios especiali-
zados de alergología en hospitales como los del Ejército Constitucional y
Policía Nacional y numerosas clínicas privadas

La enseñanza de esta disciplina fué establecida desde 1938 por el autor

en la Cátedra de Patología Experimental de la Escuela de Medicina en la Universidad de La Habana Posteriormente fue creada la Cátedra de Alergia Clínica para post graduados en la Escuela de Verano de la Universidad Nacional Inaugurada en 1945 fué el autor su titular en los cursos de 1945 y 1946 siendo posteriormente desempeñada por el actual titular Doctor Quintero Fossas

Desde 1948 fué fundada la Sociedad Cubana de Alergia por un grupo de médicos cubanos que doce años atrás habían dedicado a esta especialidad toda su capacidad profesional Cadrecha de los Santos Pedrera Quintero Fossas y el autor son algunos de aquel grupo fundador Inmediatamente fué incorporada a la Asociación Internacional de Alergistas precursora a la celebrante de este congreso cuyo nombre y estructuración actual surgieron en el I Congreso Internacional de Alergología Zurich Suiza 1931 en el que la Republica de Cuba estuvo representada por misión oficial

RÉSUMÉ

L'auteur s'occupe des caractéristiques géographiques et climatiques de Cuba et de ses conséquences sur les types prédominants d'allergènes

Les agents étiologiques les plus fréquents dans les allergies respiratoires sont les champignons et la poussière Il y a aussi un grand nombre de cas d'allergie du type bactérien Les squames et autres inhalants ont une moindre importance et moins encore les aliments surtout chez les adultes

Les dermatoses constituent le deuxième grand groupe d'allergies en particulier les dermatites par contact produites par la canne à sucre et les cosmétiques

Un troisième groupe d'allergies est formé par les sensibilisations de la peau telles que les urticaires et œdèmes angio-neurotiques provoqués principalement par les médicaments

L'auteur considère brièvement les aspects sociaux et l'enseignement dans son pays

SUMMARY

The author reports on the geographical and climatic features of Cuba and on their incidences on the main allergens

The most common etiologic agents in respiratory allergy are moulds and dusts Many cases of bacterial allergies are also encountered Danders and other inhalants play a smaller part and foods specially in adults are even less important factors

The skin diseases form the second large group of allergic diseases parti-

cularly angioedema

The author briefly deals with social aspects of the question and with the allergical tuition in his country

ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor beschäftigt sich mit den geographischen und klimatischen Merkmalen von Kuba und deren Bedeutungen für die wichtigsten Allergien.

Die ätiologisch am häufigsten anzutreffenden Stoffe sind bei den Allergien des Respirationstraktes die Pilze und der Staub. Es gibt auch eine grössere Zahl von Allergiefällen des bakteriellen Typus. Schuppen und andere Inhalantia sind von geringerer Bedeutung, noch weniger bedeutend sind die Nahrungsmittel, besonders bei den Erwachsenen.

Die Dermatosen stellen die zweite grosse Gruppe von Allergien dar, besonders die Dermatitisen durch Kontakt mit Rohrzucker und Kosmetika.

Eine dritte Allergiegruppe stellen die Sensibilisierungen der Haut in Form von hauptsächlich durch Medikamenten bedingten Urticaria, Angioödem und angioneurotischen Ödemen dar.

Der Autor geht kurz auf soziale Aspekte und den Unterricht in seinem Lande ein.

RESUMEN

El autor se refiere a las características geográficas y climáticas de Cuba y a sus consecuencias sobre el tipo de alérgenos predominantes.

Los agentes etiológicos más frecuentes en las alergias respiratorias son los hongos ambientales y el polvo doméstico, existiendo asimismo un elevado número de casos de alergias de tipo bacteriano. Los epitelios y otros inhalantes se observan con menor frecuencia y menos aun los alimentos, especialmente en adultos.

Las dermatosis constituyen el segundo gran grupo de alergias, en especial las dermatitis de contacto provocadas por la caña de azúcar y los cosméticos.

Un tercer grupo de alergias está constituido por sensibilizaciones de la piel del tipo de urticarias, angioedema y edema angioneurotico debidas principalmente a agentes químicos.

El autor se refiere brevemente a los aspectos social y docente de la alergología en su país.

ISRAEL

by

M J GUTMANN M D

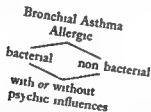
(Rothschild Hadassah University Hospital Jerusalem)

The chief problem which occupies us here is the interaction of geographical climatic influences (sirocco khamsin sharav) (1 2) some specific infections (Leishmaniasis) and the adaptation of the immense number of immigrants in the country. The Jewish population of Israel had doubled within three years from 650 000 in mid 1948 to 1 300 000 in mid 1951. At the end of 1957 it had almost trebled since 1948 and the total population has almost reached two millions (3). So far we know of only one special case of an epidemic of bronchial asthma due to adaptation difficulties (4 a and b).

I TYPES OF BRONCHIAL ASTHMA

We differentiate our allergic cases as bacterial and non bacterial forms (fungi pollen etc) and mixed forms which may be or not be under the influence of psychic factors.

Here is the scheme



There are no particular allergic diseases characteristic of the country

II INCIDENCE OF ASTHMA

No statistically reliable figures of cases of bronchial asthma exist in this or any other country. For several years we have been working on such statistics. Among a sample of 10 443 people in different parts of the country

comprising 1 690 families we found 139 asthmatics that is to say 1.3 p 100 of the whole population

Most striking is the great incidence of asthmatic children We have sought an explanation but as yet none of those suggested has been able to stand up under criticism

III CAUSES

As a result of examinations repeated last year of 400 cases of bronchial asthma the following causes have been found as definitely responsible for attacks in every individual case but more than one cause may play a role in some patients These cases represent patients from all parts of the country not only Jerusalem but the various causes are not evenly distributed among all parts of the country

| | | | |
|---|---|------|--------|
| 1 | Fungi | | 55.5 % |
| 2 | a) Bacterial allergens | 18.5 | |
| | b) Infections (upper respiratory tract) | 22.5 | 41.0 |
| 3 | Pollen | | 13.0 |
| 4 | Food | | 18.5 |
| 5 | Drugs | | 2.5 |
| 6 | Psychic factors | | 12.5 |
| 7 | Other factors | | 2.5 |

Now, some details on the different causes of asthma

ad 1 FUNGI The most important fungi are

Alternaria

Hormodendrum and *Cladisporium*

Penicillium

Aspergillus

Monilia

Actinomyces

Yeasts

It is important to realize that inside fungi that is those found in houses and bedding upholstery materials etc are more important than those in the air The content of fungi in the air changes very quickly even with a slight draft (R Golan 5 and 6)) Clinically fungi play a more important role in the hot wet coastal plain This is proved by the fact that even after exclusion of psychic factors a change of milieu from the coastal plain to the mountainous parts (Jerusalem Safed Galilee) brings immediate relief to the asthmatics esp to suffering children in most cases without the need for any drugs (7) Cases with bacterial asthma (bronchitis) are mostly not relieved The material of the bedding is examined in every suspect patient If the test results are positive he is treated with the same material The bedding materials most used in this country are cotton and seagrass in the mattresses and feathers in the pillows occasionally wool or horsehair Animal hair from rabbits and other pets are seldom used

ad 2 BACTERIAL ALLERGY AND INFECTIONS

The asthmatic disturbance in small children manifests itself with clock worklike regularity at midday the child has a running nose toward evening a somewhat sore throat and at night the wheezing characteristic of spastic bronchitis appears. In reality this is a real bronchial asthmatic attack.

Infections of the upper respiratory tract are the starting point. Such infections frequently occur. A proportion of these little patients have real bacterial allergy as is the case with adults of this type. About 40 p 100 of all asthmatics are of this category.

ad 3 POLLEN

There are many more cases of pollen asthma than were known several years ago. They constitute about 13 p 100 of all cases of asthma. But many are still not yet diagnosed; they come into the clinic as asthmatics and by systematic testing pollen is recognized as the cause. We know that about 40 p 100 of non treated pollen cases develop asthma; of the treated only a small percentage do so. But the number of pollen cases is not to be compared with the immense number in the United States; here we have no ragweed and—by the way—no *rhus toxicodendron*. To all intents the season is reduced to the months March-May. The most important pollens are those of grasses (*Cynodon dactylon* Bermuda grass) and to some extent those of olives (8 and 9).

ad 4 FOOD

We found food as the main factor in 18 p 100 of the patients, some known by the patients themselves but most diagnosed by the frequently maligned skin tests. These skin tests are extremely helpful especially with children. The most important foodstuffs we found are

| | | |
|----------|-------|--------|
| eggwhite | onion | potato |
| fish | soya | peanut |
| milk | meat | |
| wheat | cocoa | |

In this connection the high intake of table salt is very important. It acts as pacemaker in many allergic troubles. Almost equally important is the starchy food (especially in times of protein shortage) since it is often a cause of meteorism resulting in physical mechanical difficulties in breathing.

ad 5 DRUGS

Drugs known as cause of asthma are salicylic acid in direct or disguised form, pyramidon, iodine, penicillin etc.

ad 6 PSYCHOSOMATIC FACTORS

The scheme shown on page 1 reveals bronchial asthma with or without psychic factors. With 12.5 p 100 of the asthmatics the psychosomatic factor was the determining factor in the clinical picture. Interestingly enough in patients with real endogenous psychosis we noticed an alteration of psychosis and bronchial asthma.

ad 7 OTHERS

We may add that of all patients sent to this clinic with the diagnosis of bronchial asthma about 15 to 20 per 100 revealed other difficulties in breathing than those due to bronchial asthma

IV DIAGNOSIS

There is no country wide single method of diagnosis Here I report only my personal methods

The basis diagnostic measure is taking a thorough history of the patient It not only indicates the direction in which we have to make special examinations but also—if we are successful—it establishes contact with the patient This often leads not only to a good diagnosis but also to success in treatment It definitely enables us to exclude from the beginning cases of pseudoasthma as mentioned in the previous chapter The next diagnostic measure is a very thorough physical examination of the patient x ray etc

Skin tests We use intracutaneous tests occasionally only prick or scratch tests of which 4 to 6 are made at one time Usually we use a 1 per 100 or 1 per mille concentration standardized so as to allow a positive wheal reaction without causing any general reaction (Incidentally in nearly 30 years of practice we have experienced only one general reaction and this was in the early days of allergy study)

Preparation of extracts We prepare nearly all our extracts ourselves from the country's products and especially the patient's surroundings (bedding material house dust) My teacher Prof W Storm van Leeuwen suggested making extracts in the simplest way without changing the material too much with chemicals Pollen extracts are prepared with Glycerin saturated salt solution (10)

The number of extracts used is not fixed generally we make 20 to 30 tests in special cases the number is unlimited

Food tests we make tests with foodstuffs and these are often very helpful but we draw conclusions as to positive reactions only after a trial diet and elimination and later restoring the suspected products to the diet (reimposition)

Bacterial extracts For many years we have used standard stock extracts The most exciting feature is that in most cases it gives immediate reactions only occasionally delayed reactions

Other diagnostic test materials we use are extract of liver Enteronase (histaminase)

V THERAPY SYMPTOMATIC AND SPECIFIC

... the cause eliminating the cause the patient from the allergen most important measure If in any way the conditions allow it people are cooperative in taking advice as to exchanging bedding material changing the room or house or even the

place of residence. They bring their youngsters from the wet hot coastal plain to the mountains or the dry Negev, if it can be definitely proved that the new surroundings are more suitable for the patient. But as is the case quite often, if with the change of locality the bedding material is not likewise changed the whole measure becomes illusory.

Desensitization (Hyposensitization)

We carry out desensitization by means of extracts from all positive reacting allergen extracts in slowly increased doses. All treatment is carried out *intracutaneously*. The many advantages of the intracutaneous method far outweigh such disadvantages as taking more time etc. But we avoid general reactions. At any rate I have never encountered them. The duration of treatment takes time 6-12 months in cases of allergic warm season conjunctivitis (vernal conjunctivitis) even several years.

Critical notes: 1. If we compare asthmatics of tender years who have had specific treatment with those who have not one thing is evident even if the treated patients are not entirely cured their general condition is very much better than that of the others.

2. With increasing use of ACTH and steroid hormones by the general practitioner more and more patients interrupt their treatment looking for quicker results, or do not start at all with the specific treatment. But interestingly enough the worst time seems over because patients come back asking for cure not only for temporary relief. As a rule they return in a much more deteriorated state of general health.

VI PROFESSIONAL AND EDUCATION

For a population of about two million we have about 4,000 physicians which gives the extraordinary proportion of one physician to 500 inhabitants but we have to take into account that more than 50 p. 100 of these physicians are above 30 and they are not equally dispersed over the whole of the country.

Among these 4,000 physicians there are only 7 specialists in allergy and about the same number of part time allergists. In other words one out of every 600 physicians is an allergist whereas in the United States there are 1,000 allergists among 100,000 physicians that is to say one out of every 200 physicians is an allergist.

But the incidence of allergies among the population is absolutely uneven. For instance Kupat Holim (The Worker's Sick Fund) with a membership of about one million that is more than half of the whole population has 3-4 allergists so that it is understandable that the waiting time for allergic patients at the Kupat Holim is about six months and more.

The allergists of the country and a large group of interested academicians are members of the Israel Society of Allergy. The Society was founded in Jerusalem in 1949 and has today about 90 members. The big majority of its members are therefore not practising allergists but biologists, botanists, zoologists, meteorologists, geneticists, chemists, pharmacologists who are interested in allergy. Many practising physicians have given us valuable clinical data.

Besides the center in Jerusalem the Society has local branches in Tel Aviv and Haifa which work more or less on their own. Lectures are also given

in different small cities of the country. During this period of nine years altogether 38 lectures were given and 8 symposia held, most of them in cooperation with other branches of the Israel Medical Organization and the Hebrew University Medical School. Our activities are regularly published as *Proceedings* in the *International Archives of Allergy and Applied Immunology* (Karger, Zurich and New York).

Our members have taken part as lecturers in postgraduate courses and International Congresses of Allergology, but we have no teaching facilities at the Hebrew University Medical School. The only official connection we have is my personal one as Consultant in Allergy to the Hadassah University Hospital in Jerusalem.

There is no law stipulating qualifications for specialization, but the Israel Medical Association investigates the qualifications of practitioners.

VII PUBLIC ATTITUDE TOWARDS ALLERGY

We have a very allergy minded public. Even many quite primitive immigrants come to the clinic with their own diagnosis, allergy. Moreover, most of them bring their meticorten tablets with them, but this happens generally when these have already lost much of their first magic and this being the reason why they come to the allergist.

Jews are a people of the book and so it happens that they read much. Unfortunately many journals and newspapers publish digests which simplify the science of allergy more than is good. As a result the knowledge of allergy proves to be superficial and it takes much trouble to convince patients that things are not quite so simple and that without close cooperation treatment will be difficult. But once this simple truth is grasped they—as already mentioned—are cooperative and prepared to make sacrifices especially for their children, not only to change bedding but also rooms, houses and even places of residence. But of course there are limits owing to economic difficulties.

Last not least, in recent years we have succeeded in reducing drastically the mortality rate from bronchial asthma which, compared with that for other countries, is amazingly low.

D. A. Williams (10) for instance gives for 1930-1948 7.10 deaths from bronchial asthma in England per 100,000 population. The latest figures are Holland (in 1952) 5.1, U.S.A. (in 1952) — 4.5 (in 1954) — 3.8, New Zealand (in 1953) — 8.73 and England (in 1953) — 2.11, 12, 13.

In Israel the total deaths from bronchial asthma has fallen from 45 in 1951 to 22 in 1956, although in the meantime the population has risen from 1,404,392 to 1,760,000. Expressed as deaths per 100,000 population they have fallen from 3.2 in 1951 to 1.35 in 1956 (13).

Compared with deaths from asthma in other countries we find an extraordinary small number in Israel. We make this statement—for the present—without comment.

Allergy knows no barriers of social status and we find it in all of its manifestations in all social groups with very little variation among them (Wittich 14). But the economic status of the patient is of the utmost

importance the wealthier population has more possibilities to carry out therapeutic measures. We believe that it is one of our outstanding duties to improve the situation of the population as a whole.

The following table presents conditions in Israel visually in headline style including the most important plus minus factors

ALLERGIC DISEASES ESPECIALLY BRONCHIAL ASTHMA IN ISRAEL

HEALTHY FACTORS (ANY ALLERGY)

NO RAGWEED
NO RHUS TOXICODENDRON
LITTLE OCCUPATIONAL ALLERGY
DRY CLIMATE
HEALTHY NUTRITION
MANY PHYSICIANS
ALLERGY MEDICAL CO-OPERATIVE PHYSICIANS
BETTER FUNDS & SOCIAL WELFARE
FEW QUACKS & HEALERS
HEALTHY SOCIETY OF ALLERGY

UNHEALTHY FACTORS (PRO ALLERGY)

HOT & HUMID
FLORA
POLLEN
MASS IMMIGRATION
DIFFICULTLY ADAPTING TO
NEW CITY OF LIVING QUARTERS
PSYCHOSOMATIC FACTORS
NOT ENOUGH ALLERGIST
OCCUPATIONAL DISEASES
NO THERAPY
NO SOCIAL EDUCATION FOR ASTHMATICS

ALLERGIC
DISEASES
(BRONCHIAL
ALLERGY)

RESULTS

The incidence of bronchial asthma shows a rise in the population

The death rate from bronchial asthma is extremely low - not even one death per one million of population.

SUMMARY

The chief problem which occupies us here is the interaction of geographic climatic influences (sirocco khamisin sharav) some specific infections (Leishmaniasis) and the adaptation of the immense number of immigrants in the country. The Jewish population of Israel had doubled within three years from 650 000 in mid 1948 to 1 300 000 in mid 1951. At the end of 1957 it has almost trebled and reached about two millions. So far we know of only one special case of an epidemic of bronchial asthma due to adaptation difficulties.

We differentiate our allergic cases of bronchial asthma as bacterial and non bacterial which may be or not be under the influence of psychic factors. There are no particular allergic diseases characteristic of the country.

For several years we have been working on statistics and found among a sample of 10 443 people in different parts of the country comprising 1690 families 139 asthmatics that is to say 1.3 p 100 of the whole population. Most striking is the great incidence of asthmatic children.

As causes we found fungi in 55 p 100 bacterial allergens in 41 p 100 pollen in 13 p 100 etc.

Inside fungi in houses and bedding are more important than those in the air. We prepare our extracts from the country's products and especially the patient's surroundings.

It is important to know that we have here no ragweed and no rhus toxicodendron. The hay fever season is reduced to the months March-May.

Skin tests diagnostic as well as treatment are mostly performed by the intracutaneous method.

For a population of about 2 millions we have about 4 000 physicians (the proportion one physician 500 population) but more than 50 p 100 of these physicians are above 50. We have only 7 specialists in allergy and some part time allergists (one out of every 600 physicians is an allergist in the United States one out of 40 physicians is an allergist)

We have an Israel Society of Allergy (since 1949) but no teaching facilities at the Hebrew University Medical School

The public is very allergy minded. We find full cooperation even in primitive circles. But there are limits owing to considerable economic difficulties

In recent years we have succeeded in reducing drastically the mortality rate from bronchial asthma which compared with that of other countries is low. The total deaths from bronchial asthma has fallen from 45 in 1951 to 22 in 1956. Expressed as deaths per 100 000 population they have fallen from 3.2 in 1951 to 1.35 in 1956. We make this statement for the present without comment

RÉSUMÉ

Le problème local primordial est celui de l'influence géographico climatique (Sirocco Khamsin Sharav) de certaines infections spécifiques (Leishmaniose) et aussi celui de l'adaptation du nombre considérable des immigrants

La population juive d'Israël a doublé en trois ans de 650 000 au milieu de 1948 elle était de 1 300 000 au milieu 1951. A la fin de 1957 elle se trouve avoir presque triplé et atteint environ deux millions d'habitants

Nous ne connaissons qu'un seul cas d'épidémie d'asthme bronchique imputable aux difficultés d'adaptation des malades

Nous classons les cas d'asthme allergique bronchique en asthme microbien et en asthme non microbien des facteurs d'ordre psychique pouvant intervenir pour ce dernier. Il n'y a pas en Israël de maladies allergiques particulières au pays

Depuis plusieurs années nous nous sommes livré à un travail de statistique sur 10 443 personnes habitant diverses parties du pays et représentant 1 690 familles. 139 cas d'asthme soit un pourcentage de 1.3 % pour l'ensemble de la population. La fréquence de l'asthme chez les enfants est à remarquer

Comme causes déterminantes de la maladie nous avons trouvé les moisissures (fongiques) pour 55 % des cas les allergènes bactériens pour 44 % les pollens pour 13 % etc

Les moisissures de l'intérieur des maisons et de la literie jouent un rôle plus important que les allergènes atmosphériques

Nous préparons nos extraits à partir des produits locaux plus particulièrement ceux prélevés dans l'ambiance ou vit le malade

Il est important de noter qu'il n'y a en Israël ni Ambrosia ni Toxicodendron. La saison du rhume des foins se limite à la période de mars à mai

Les tests pour les diagnostics aussi bien que les traitements ont lieu en général par voie intradermique

On compte environ 4 000 médecins pour 2 millions d'habitants (soit 1 médecin pour 500 habitants) mais la plupart d'entre eux sont âgés de plus de cinquante ans. Il n'y a que 7 spécialistes de l'allergie et un certain nombre d'allergologues occasionnels (1 médecin sur 600 est allergologiste alors qu'aux États-Unis la proportion est de 1 pour 40).

Il existe en Israël une Société d'Allergologie (depuis 1949) mais il n'existe pas d'enseignement spécial à l'École de Médecine de l'Université Hébraïque.

Le public est bien renseigné sur les questions allergiques nous trouvons une grande aide et une grande compréhension même parmi les habitants les moins évolués. Cependant les difficultés économiques viennent limiter nos possibilités.

Depuis quelques années nous avons réussi à faire baisser dans une proportion considérable le taux de mortalité pour l'asthme bronchique et ce taux est peu élevé si on le compare à celui d'autres pays.

Les morts dues à l'asthme bronchique sont tombées à 22 en 1956 contre 45 en 1951. Pour 100 000 habitants cela représente un pourcentage de morts par l'asthme de 1,35 en 1956 contre 3,2 en 1951. Pour le moment nous nous contentons d'exposer ces faits sans commentaires.

RESUMEN

El problema mas importante es el de la interrelación entre los factores geográficos y climáticos (sirocco khamisin sharav) algunas infecciones específicas (Leishmaniasis) y la adaptación del gran numero de inmigrantes que hay en Israel. La población judía de Israel se ha duplicado en tres años pasando de 650 000 a mediados de 1948 hasta 1 300 000 a mediados de 1951. A fines de 1957 la cifra alcanzaba casi los 2 000 000 de habitantes. Hasta el presente se conoce un solo caso de una epidemia de asma bronquial debida a dificultades de adaptación.

El autor establece la diferenciación entre asma bronquial bacteriano y asma bronquial no bacteriano que pueden estar influidos no por factores psicicos. No existen enfermedades alérgicas típicas del país.

Una estadística realizada por el autor durante varios años y sobre un total de 10 443 personas de 1 690 familias dió una cifra de 139 asmáticos es decir el 1,3 p. 100 de la población total. Es notable la gran incidencia entre los niños.

Los alérgenos responsables son los hongos (55 p. 100) alérgenos bacterianos (41 p. 100) y pólenes (13 p. 100). Los hongos existentes en el interior de las casas y en los colchones son mas importantes que los que hay en el aire. Los extractos utilizados se preparan a partir de materiales locales y en lo posible del mismo lugar del enfermo. Es importante hacer notar que no hay ragweed ni Rhus toxicodendron en Israel. La estación polínica se reduce a los meses de marzo, abril y mayo. Los tests se realizan en general por intradérmico lo mismo que los tratamientos.

Para una población de alrededor de 2 millones de personas hay unos 4 000 médicos (1 cada 500 personas) pero el 50 p. 100 de los mismos tiene más de 50 años de edad. Hay solamente 7 especialistas de alergia y algunos

otros que se dedican a esa especialidad además de otra (En los E E U U la proporción de médicos alergistas es de 1 sobre 40)

Desde 1949 existe la Sociedad de Alergia de Israel. No hay cursos especializados en la Universidad Hebrea.

El público tiene una muy aguda conciencia alérgica y se encuentra una gran cooperación aun en los medios más modestos pero las posibilidades están limitadas por dificultades económicas.

En los últimos años se ha logrado reducir drásticamente la mortalidad por asma bronquial que es baja si se la compara con la registrada en otros países. De 45 muertes en 1951 se ha reducido a 22 en 1956. Estas cifras referidas a 100 000 habitantes dan índices de 3.2 y 1.35 respectivamente. El autor se limita a citar este hecho sin entrar a discutirlo.

ZUSAMMENFASSUNG

Das hauptsächliche lokale Problem ist der geographisch klimatische Einfluss (Sirocco Khamsin Sharav) gewisse spezifische Infektionen (Leishmaniose) und die Adaptation einer beträchtlichen Zahl von Einwanderern.

Die jüdische Bevölkerung Israels hat sich innerhalb von 3 Jahren verdoppelt von 650 000 im Jahre 1948 auf 1 300 000 im Jahre 1951. Ende 1957 hat sie sich beinahe verdreifacht sie hat ungefähr 2 Millionen Einwohner erreicht.

Wir kennen nur einen einzigen Fall einer Asthma bronchiale Epidemie hervorgerufen durch Bakterien.

Wir teilen die:

Asthma und nie:

psychische Faktoren eine Rolle spielen. In Israel gibt es keine allergischen Krankheiten die spezifisch für das Land waren.

Seit einigen Jahren beschäftigen wir uns mit einer statistischen Arbeit über 10 443 Personen die in den verschiedenen Teilen des Landes wohnen und einen Prozentsatz von 13 p. 100 der Gesamtbevölkerung ausmachen. Die Häufigkeit des Asthma bei Kindern ist bemerkenswert.

Als auslösende Ursachen für die Krankheit fanden wir Schimmelpilze in 55 p. 100 der Fälle bakterielle Allergene in 41 p. 100 und Pollen in 13 p. 100 der Fälle usw.

Die Schimmelpilze aus dem Hausinneren und des Bettzeuges spielen eine wichtigere Rolle als die atmosphärischen Allergene.

Wir stellen unsere Extrakte her indem wir als Grundlage örtliche Substanzen und solche nehmen die man in der Umgebung findet in der der Kranke lebt.

Es ist wichtig festzustellen dass es in Israel weder Ambrosia noch Toxicodendron gibt. Die Jahreszeit für den Heuschnupfen ist auf die Monate März bis Mai beschränkt.

Die diagnostischen Tests und auch die Behandlung werden im allgemeinen intradermal durchgeführt.

Wir besitzen zirka 4000 Ärzte für 2 Millionen Einwohner (1 Arzt auf 500 Einwohner) doch sind die meisten älter als 50 Jahre. Es gibt nur 7 Spezialisten für Allergie und eine gewisse Anzahl von gelegentlich Allergie

betreibenden Ärzten (1 Arzt unter 600 ist Allergologist während in den U S A das Verhältnis 1 : 40 ist)

In Israel besteht eine Allergologiegesellschaft und eine Medizinschule der Hebräischen Universität

Die Öffentlichkeit ist über allergische Fragen gut unterrichtet wir finden grosse Hilfe und Unterstützung auch bei den am wenigsten gebildeten Einwohnern. Hingegen grenzen ökonomische Schwierigkeiten unsere Möglichkeiten ein

Seit einigen Jahren ist es uns gelungen die Mortalitätsquote für Asthma bronchiale beträchtlich zu senken und diese Quote ist in Vergleich zu anderen Ländern niedriger

Die Todesfälle haben sich von 45 im Jahre 1951 auf 22 im Jahre 1956 verringert Auf 100 000 Einwohner gibt das einen Prozentsatz von Todesfällen bei Asthma von 1.35 gegenüber 3.2 im Jahre 1951 Für den Moment begnügen wir uns diesen Begebenheiten ohne weiteres Kommentar Beachtung zu schenken

REFERENCES

- 1 ASHBEL (D.) *Bioclimatic Atlas of Israel* (1949)
- 2 GUTMANN (M. J.) *The influence of local weather on bronchial asthma in Jerusalem* (Acta Med Oriental 16 sept-oct 1957)
- 3 *Statistical Abstracts of Israel* (1956/57 (No 8) Jerusalem 1957)
- 4 GUTMANN (M. J.) a) *Investigation into environmental influences in bronchial asthma* (Ann Allergy 1958)
b) *Bronchial asthma in Jews from Iraq after their immigration to Israel* (4th Meeting of the Israel Genetic Circle dec 17 1957) (Bull Research Council Israel 1958)
- 5 GOLAN (R.) *Research in airborne fungi* (In press)
- 6 KESSLER (A.) *Survey of air borne pollen and fungus spores in Israel* (Ann Allergy 11 322 1953 and 12 261 1954)
- 7 GUTMANN (M. J.) *Jerusalem as a summer resort for asthmatic children* (Harefuah 43 9 10 15th July 1952)
- 8 GUTMANN (M. J.) *The third report on hay fever in Israel* (J Allergy in press)
- 9 GUTMANN (M. J.) *On the lasting quality of pollen and pollen extract tests* (In press)
- 10 WILLIAMS (D. A.) *Social importance of allergic diseases* (Proceedings First Intern Congress Allergology Zurich 1951)
- 11 ALEXANDER (H. L.) (Personal communication 1957)
- 12 HERN (R. A.) *The use and abuse of steroid therapy notably in allergic disorders* (Amer J Med Sc 223 430 april 1957)
- 13 KALLNER (G.) (Personal communication.)
- 14 WITTICH (F. W.) *Allergy—a social problem* (Triangle 2 283 april 1956)

DEUTSCHLAND (*)

1071

Karl HANSEN

(Städtisches Krankenhaus Süd Lübeck)

EINLEITUNG

Ich werde nur einige wenige Fragen zu unserem Thema besprechen und zwar solche die von klinischem Interesse sind. Über experimentelle und theoretische Probleme werden kompetentere Forscher vortragen.

Allergie ist ein pathogenetisches Prinzip und zwar eines unter vielen anderen — gilt nur für einige Erkrankungen. Wir kennen deren eine beträchtliche Anzahl, aber sicher noch nicht alle.

Krankheiten mit offensichtlich anderer Pathogenese (Trauma, Abnutzung, Vitaminmangel, Infektion — Protozoen, Bakterien, Viren — Carcinogene, Keimschädigungen etc.) sollen nicht *sub specie allergiae* betrachtet werden, doch muß ich einschränkend bemerken, daß sich in dem Verlauf dieser Krankheiten allergische Vorgänge einschleichen und ihr Gepräge mitbestimmen können. Diese Varianten möchte ich aber nicht berühren.

KLINISCHES DILEMMA

Viele Erkrankungen, die zu dem Kreis der allergischen gehören, werden abgesehen von den konventionell hierhin gerechneten (Heufieber, Urticaria, Quinckeödem etc.) nicht als solche erkannt, weil aus traditionellen Motiven die Möglichkeit einer allergischen Pathogenese nicht erwogen oder a priori abgelehnt wird. z. B. manche Krankheiten der Gefäße, Bronchiden, Bronchiolitiden, selbst Asthma bronchiale, Emphysem und viele andere. Oder aber, manchen Erkrankungen wird vorzeitig eine allergische Pathogenese unterstellt, obwohl entscheidende Beweise noch fehlen, z. B. Polyarthritus rheumatica und Folgekrankheiten etc.

PRAXIS ALLGEMEINE DIAGNOSTIK

Angesichts eines konkreten Krankheitsfalles wird der Kliniker möglichst unvoreingenommen zunächst die *Wahrscheinlichkeit* einer allergischen

(*) Pour des raisons indépendantes de nous ce rapport nous est parvenu incomplet nous nous en excusons auprès du lecteur.

Pathogenese erwagen Welche Indizien sprechen für Allergie « allergische » Familien und Ligenanamnese? Eosinophilie? Besondere Expositionsabhängigkeit von bekannten oder fakultativen Allergensubstanzen?

Erst dann sollte man mit Spezialuntersuchungen beginnen um die Allergiehypothese zu verifizieren Dies geschieht durch den Allergen und Antikörper Nachweis

SPEZIELLE DIAGNOSTIK

1 genaue Anamnese die wichtige Hinweise auf das spezifische Allergen gibt oder geben kann

2 Ortsbesichtigung die ebenfalls spezifischen Allergenhinweis bringen kann

3 Hautreaktionen

a) intracutan : Direktreaktion Rotung und Quaddelbildung

b) epicutan : Reaktion meist nach Stunden bis zu 48 Std Rotungen Quaddel Blasenbildung

c) indirekte Cutanreaktion nach Übertragung des Antikörpers im Prausnitz Kustner sehen Versuch Auslösung durch intracutane Übertragung des Allergens in das Transplantationsfeld — Varianten desselben Auslösung durch Inhalation des Allergens (Aerosol) peroral durch Verfütterung des Allergens — In beiden Fällen reagiert der Antikörper im Transplantationsfeld nach 10 60 Minuten — Magensaftacidität beachten bei der peroralen Auslösung!

d) Expositionsproben durch

α) dosierte Inhalation des Antigens Messung der Schockfragmente (O_2 Sättigung des Blutes etc) sowie im Pneumometrietest

β) Verfütterung des Antigens transstomachal mit Duodenalsonde

Die allgemeine Diagnose « Allergie » (Pathogenese!) genügt nicht vielmehr ist der exakte Nachweis des speziellen pathogenen Allergens zu führen (« Ätiologie ») denn erst durch Nachweis der speziellen *causa peccans* ist der Weg zu einer kausalen Therapie frei

THERAPIE

1 kausal durch Karenz und Schutz vor neuen Allergen invasionen je nach dem inhalativen nutritiven contagiosen — Besonders hervorzuheben, Medikamente als Allergene!

2 symptomatisch durch Abschwächung der Symptome mit Hilfe von Pharmaca Antihistaminica vegetative Narcotica oder durch Verhinderung der allergischen Reaktion mit Cortison Decortin etc

Auf weitere spezielle Behandlungsfragen kann ich hier nicht eingehen Endogene Allergene durch Bakterienzerfall oder Gewebszerfall (Infektionskrankheiten! Focus!) sind bedeutungsvoll für Gefässerkrankungen wahrscheinlich auch für die ganze Gruppe der rheumatischen Erkrankungen

Klinische Erwägungen und therapeutische Beobachtungen sprechen für die Allergennatur der genannten Erkrankungen ebenfalls pathologisch anatomische feingewebliche Untersuchungen. Ein exakter Allergennachweis ist nur in sehr seltenen Fällen zu führen (z. B. morbus Bang u. a.).

Es wäre sehr wichtig die betreffenden Allergene genauer herauszuarbeiten um dann auch die oben genannten Proben mit ihnen durchführen zu können.

Von besonders praktischer Wichtigkeit sind ausser den genannten exogenen Allergenen die Medikamente die z. T. als echte Antigene wirken (Insulin, Leberpräparate, Präparate endogener Drüsen) u. T. als Haptene die sich erst nach Aufnahme in den Körper zu echten Vollantigenen komplettieren. — Die Häufigkeit der durch Medikamente ausgelosten allergischen Reaktionen ist Legion und praktisch viel bedeutungsvoller als etwa die durch nutritive Allergene, aber auch diese sind besonders in der Kindheit von bedeutender Wichtigkeit (Hühnermilch, Hühneretz, Fisch u. a.).

Hohe Bedeutung haben die Inhalationsallergene für den in industriellen und Werkstattbetrieben tätigen Arbeiter. Es wäre sehr erwünscht wenn die *Gewerbekrankheiten* noch weit mehr unter dem Gesichtspunkt der Allergie betrachtet würden und nicht nur unter der Vorstellung dass die eingeatmeten Staubsorten rein physikalisch oder rein chemisch zu Erkrankungen der Atmungsorgane führen.

Für die *Hauterkrankungen* Kontaktdermatitis und Ekzeme ist die allergische Entstehung mehr und mehr studiert auch als Berufskrankheit gegebenenfalls anerkannt worden, auch hier mehren sich infolge der immer neu erfundenen Bearbeitungstoffe die Anzahl der Erkrankungen.

In Deutschland wird das Studium der allergischen Erkrankungen besonders durch die Hautkliniken gefordert. Für die innere Medizin gibt es nur wenige Zentren und nur zwei Lehrstühle bzw. Lehraufträge für allergische Erkrankungen in Berlin und in Kiel. Eine Vermehrung dieser Lehrstühle ist erwünscht. — Die theoretischen Studien werden in allen serologischen Instituten betrieben teils mit teils aber auch ohne Verbindung zu den Kliniken.

JAPAN

by

Seichi KITAMURA and Yoshitami KIMURA

(Department of Dermatology Nagasaki University Medical School Nagasaki
and Department of Bacteriology Nippon Medical School Tokyo)

The so called allergic diseases are distinguishable from allergic diseases and allergy like diseases. From the results of the investigations two factors are found to be required for the development of allergy first is the antibody diathesis and second is the neurolabile diathesis in the function of vegetatif system. However we can sometimes recognize the manifestations quite identical with that of allergy which may occur without the former factor for example by administrating the foods containing the so called pseudo allergens (T. Misawa) such as histamine neurine choline acetylcholine or by giving such substances subcutaneously or orally typical allergic syndrom can be produced in the individuals. In these cases the syndroms are not produced by antigen antibody reaction in other words they are called to be allergy like. Such allergy like manifestations seem to be connected with the state of unusual irritability of the autonomous nervous system especially of the parasympathetic nervous.

From this point of view among the asthma there may be allergic and allergy like asthma, indeed the allergic asthma proved by the antigenicity is only 15 p 100 among the asthmatic patients. Anyway asthma is one of the most important allergic diseases in Japan. The frequency of it (0.3-0.45 p 100) is not so much different from the reports in other countries. In general the asthma appears first at the age of 10 years or younger and the frequency of it is about one out of two or three. The largest number of the allergic diseases in Japan is urticaria by investigating the medical history of urticaria at the mass medical examination it was found that about 30 p 100 of persons have anamnesis of urticaria. The chronic type of urticaria is also comparatively frequent. On the other hand we have to emphasize that hay fever is very rare in Japan though there are a few places around Tokyo where ragweeds grow gregariously.

CAUSES

INHALANTS As above mentioned hay fever is very rare in Japan and the main kinds of pollen in Japan seem to be pineaceae (pine cryptomeria) and gramineae. However the number of pollen allergy (conjunctivitis rhinitis vasomotorica) is not so great as the other allergic diseases. This reason may depend upon the fact that it is rather rare that the same plants grow gregariously in Japan. Allergic diseases by house dust are comparatively few. This may depend upon the difference of the constitution of the Japanese house and the mode of living of the Japanese from foreign countries. Among asthmatic patients less than 10 p 100 were positive in skin test (scratch test) to house dust extract. Allergic diseases by animal hairs and feathers are also seldom. This is also concerned with the fact that most of the domestic animals are kept outdoors in Japan. As the special and occupational inhalants in Japan konnyaku asthma and Yokohama asthma were reported. Konnyaku asthma was reported by Hichijo. This type of asthma is only found in some small village in Gumma Prefecture where many factories of paste made from the starch of the devils tongue are gathered. On the other hand Yokohama asthma was peculiarly found among the soldiers occupied in Japan. The cause of it might be something like house dust or the soredium of soluble solvent.

FOODS Foods are the most important factors of allergic asthma or urticaria in Japan. Especially seafishes (mackerel bonito salmon trout tunny etc.) are most important because it is the main side dish of the Japanese and sometimes they are eaten raw. Besides these lobster and crabs also become the cause of allergic diseases. As for the vegetables spinach eggplant and bamboo shoot are important allergens. A few cases of bean asthma were reported by Narise. This is also rare, because it is the peculiar food of the Japanese.

CONTACTANTS The most important and peculiar contactants for causing allergy in Japan are the lacquer ginkgo nut hair dye etc. The number of allergic diseases by these contactants is comparatively high.

INFECTIONS The frequency of the cases contracting asthmatic diathesis after infection is about 36.5 p 100. Most of the infectious diseases are common cold bronchitis pneumonia whooping cough and measles and 16.5 p 100 of the cases get an asthmatic onset following a cold. The causative microorganisms of the infection are Streptococcus Neisseria Haemophilus, Pneumococcus Staphylococcus etc.

DIAGNOSIS

SKIN TESTS Scratch and intracutaneous tests as diagnosis means are not being commonly used. The intracutaneous skin test has been mainly used but recently the scratch test is rather favorably used. Its technique is similar to that of America or Europe. Generally speaking the scratch tests are first tried and then intracutaneous injections are

performed only in the cases where reactions are positive or doubtful. The concentration of the extract as antigen are varies, however usually 1:5, 000-1:100, 000 diluted solutions are used (calculate in %). The preparation of the extract is also variable depending upon the physicians. As the type of reactions we give an important meaning to the acute type of reactions but we never neglect the meaning of delayed type of reactions. However the delayed type of reactions tend to overlook clinically in the diagnosis of allergic diseases.

TRIAL DIETS Misawa and Ogata's food test has been tried.

TESTS WITH BACTERIAL EXTRACTS OR VACCINES It is only tried in some hospitals or Universities with cooperation of bacteriologists.

THERAPY

DESENSITIZATION Specific desensitization is performed in the diseases in which its allergen is clarified but when the allergen cannot be determined non specific desensitizing therapy is performed.

PROFESSIONAL AND EDUCATION

The number of physicians specialized in allergy is very small and the number of specialized allergy clinics in Japan is only two as follows:

- 1 Doai Kinen Hospital (Tokyo) Number of physicians specializing in allergy (full time doctors 3)
- 2 National Sagami Hospital (Kanagawa Prefecture) Number of physicians specializing in allergy (full time doctor 1)

Other part time physicians specializing in allergy may be over 200. On the other hand the total number of physicians may be 10,000 and they all deal with the allergic patients and pay a great attention to allergy. Moreover the number of fundamental researchers of allergy in various fields of medicine is comparatively high.

The Japanese Society of Allergy was established in 1952 and the number of the members is now over 1,000. Since then the General Meetings have been held annually and the organic magazines, Japanese Journal of Allergy (reviews originals and English abstracts etc.) have been published bi-monthly. However we have not a national allergic society as yet.

Teaching on allergy has been done through the lectures of microbiology, immunology, pathology, internal medicine, dermatology and most of the other clinical lectures. Therefore the lecture hours of allergy for medical students may be said to be about one hour per week. Moreover allergy teaching was imposed to the post graduate course of the university medical schools recently.

PUBLIC ATTITUDE TOWARD ALLERGY The recent advancement of the antibacterial substance in the fields of medicine has rendered great services to the Society. The progress in this field and the extension have caused the unexpected shock death (such as penicillin shock) in many cases. However these facts have increased to a great extent among the scientists and the population the interest in allergy and anaphylaxis.

RÉSUMÉ

Voici les divers renseignements concernant les maladies allergiques et les problèmes sociaux et économiques que posent ces affections au Japon

Différentes maladies allergiques

Asthme Les cas d'asthme ou de maladies reunies sous le nom d'asthme sont relativement nombreux mais l'asthme allergique ne représente que 15 p. 100 de ce nombre

Urticaire le type aigu est fréquent mais il existe également des formes chroniques qui ne sont pas rares

Rhume des foin on doit remarquer que cette affection est très rare au Japon bien qu'il y ait un assez grand nombre de régions où les plantes du genre *Jacobée* sont abondantes

Causes des maladies allergiques

Pneumallergènes il y a peu de cas de manifestations allergiques dues à l'inhalation de pollens. De même les manifestations allergiques respiratoires provoquées par la poussière de maison, les poils d'animaux et les plumes sont rares. Ceci est dû probablement à la différence dans le mode de construction des maisons et dans les mœurs des Japonais. Une substance particulière au Japon est constituée par une pâte d'amidon extraite d'une plante appelée « langue du diable » qui est responsable de l'asthme connu sous le nom de *Konnyakuasthme*.

Produits alimentaires les aliments sont les facteurs les plus importants responsables de l'asthme et de l'urticaire allergiques. Le poisson de mer est fréquemment impliqué (maquereau, bonito, saumon, truite saumonée) ainsi que le homard et le crabe. Parmi les légumes citons les épinards et les tiges de bambou.

Matières de contact les laques, noir de gingko, teintures capillaires, etc.

Médicaments pénicilline, aspirine, antipyrine, sulfamides, phénobarbital, etc.

Diagnostic

Le diagnostic est pratiqué par l'application de tests cutanés sous forme de cuti ou d'intradermo réactions. Dans les cas d'allergie alimentaire on applique la technique de Misawa et Ogata.

Thérapeutique

Dans tous les cas où le diagnostic de sensibilisation a pu être posé et où la chose est possible on pratique la désensibilisation spécifique mais si la cause de l'allergie n'a pas pu être déterminée un traitement de désensibilisation non spécifique est institué.

Formation professionnelle et éducation

Il n'existe que deux services hospitaliers spécialisés au Japon dans les maladies allergiques. Actuellement très peu de médecins s'orientent vers cette spécialisation. Toutefois nombreux sont les médecins qui poursuivent des travaux de recherches sur l'allergie dans les laboratoires de micro

biologie de pathologie et dans les services de médecine interne de dermatologie etc. En général les cours sur ce sujet occupent environ une heure par semaine. Cependant tout récemment un cours sur l'allergie est devenu obligatoire pour les études post universitaires de l'Académie de Médecine.

Attitude du public en face des problèmes allergiques

Les progrès récents et remarquables dans le domaine des antibiotiques ont rendu de grands services à l'humanité mais d'autre part l'extension de l'emploi des antibiotiques a causé une augmentation importante des accidents allergiques et même des cas de mort soudaine par choc anaphylactique à la suite d'injection de pénicilline. Ces accidents ont contribué à éveiller un intérêt croissant parmi les hommes de science et aussi dans le public pour les problèmes d'allergie.

ZUSAMMENFASSUNG

Allergische Erkrankungen in Japan

Asthma es gibt verhältnismässig viele Fälle von sogenanntem Asthma aber nur 15 p. 100 davon beruhen auf Allergien.

Urticaria akute und chronische Fälle sind verhältnismässig häufig.
Heuschnupfen Heuschnupfen ist in Japan relativ selten obwohl an einigen Orten in der Umgebung von Tokio Jakobs Kreuzkraut reichlich wächst.

Ätiologie

Inhalationsallergene Pollenallergie kommt selten vor ebenso durch häuslichen Staub und Federn hervorgerufene Allergien. Dies dürfte auf die andersartige Bauweise der japanischen Häuser und auf die verschiedene Lebensweise der Japaner zurückzuführen sein. « Konnyaku Asthma » wird als besondere durch Einatmung bedingte Berufserkrankung hervorgehoben. Verantwortlich dafür ist der Staerkekeig aus der sogenannten « Teufelszunge ».

Nahrungs- und Genussmittel sie sind die häufigsten Ursachen von allergischen Asthma und Urticaria. Erwähnenswert sind besonders Salzwasserfische (Makrelen Tunfische Lachs Lachsforellen). Manchmal können auch Hummern und Krabben als Allergene wirksam sein. Weiters sind Spinat Eierpflanzen und Bambusschotten häufig anzutreffende Allergene.

Kontakt Allergene Lack Cingko Nüsse Harzfarbmittel usw.
Medikamente Penicillin PAs Aspirin Antipyrin Sulphonamide Luminal usw.

Diagnostik

Kutanteste Kuti und Intradermalteste
Teste auf Nahrungsmittel Untersuchungen nach Misawa und Ogata

Therapie

Wenn sichere Allergene festgestellt werden konnten dann spezifische Desensibilisierung. Wenn das Allergen nicht nachzuweisen ist dann unspezifische Desensibilisierung.

Studium und berufliche Ausbildung

Derzeit existieren nur 2 Spezialkliniken fuer Allergie auch die Zahl der Allergie Spezialisten ist sehr gering. Hingegen befassen sich ziemlich viele Forscher mit allergischen Problemen der verschiedenen medizinischen Spezialgebiete. Zum Beispiel wird in der Woche eine einstundige Vorlesung ueber Allergie in der Mikrobiologie Immunologie Pathologie Inneren Medizin Dermatologie und in anderen medizinischen Spezialgebieten durchgefuehrt. Kuerzlich wurde den Fortbildungskursen der Universitaetsklinik eine Allergie Abteilung angegliedert.

Einstellung der Bevoelkerung zur Allergie

Die bemerkenswerten Fortschritte der Antibiotika Therapie haben der Bevoelkerung auf dem Gebiete der Medizin grosse Dienste geleistet. Andererseits sind auch Todesfaelle durch Schock aufgetreten (z. B. Penicillinschock). Dennoch haben diese Tatsachen das Interesse und die wissenschaftliche Erfahrung auf dem Gebiet der Allergie bedeutend vertieft.

RESUMEN

Enfermedades alérgicas en el Japon

Asma existe una gran cantidad de tipos de asma pero los casos en que el alérgeno ha podido ser encontrado constituyen solamente el 15 % 100 del total.

Urticaria tanto el tipo agudo como el crónico son relativamente abundantes.

Fiebre de heno es muy rara en el Japon aunque debe hacerse notar que hay ciertos lugares alrededor de Tokio donde crecen en abundancia especies del genero Ambrosia.

Causas

Inhalantes el numero de casos debidos al polen es pequeno. El polvo doméstico los pelos de animales y las plumas son de poca importancia probablemente como consecuencia del tipo de construcción de las casas japonesas y del modo de vivir de sus habitantes. En cuanto a los inhalantes especiales que se aspiran en algunas profesiones se ha señalado la existencia del asma llamada «Konnyaku» producida por una pasta del almudón de una planta llamada lengua del diablo.

Alimentos constituyen el factor más importante en la aparición de asma y urticaria. Son importantes los pescados (caballa bonito salmón trucha etc.) langostas y cangrejos. Entre las verduras son importantes las espinacas berenjenas y brotes de bambu.

Alergia de contacto laca nuez «Gingko» tinturas para cabello, etc.

Drogas penicilina pas aspirina antipirina, sulfamidas luminal.

Diagnostico

Tests cutáneos a veces se efectuan cuti e intradermorreacciones.

Tests con alimentos se efectuan con alimentos de Misawa y Ogata.

Tratamiento

Se lleva a cabo la desensibilización específica cuando se ha podido identificar al alérgeno en los demás casos se practica un tratamiento no específico

Especialidad y educación médicas

Hay actualmente sólo dos clínicas especializadas en alergia en el Japon y el número de médicos especialistas es también muy limitado Sin embargo el número de investigadores en los diferentes campos vinculados a la alergia es relativamente grande Se dan clases sobre alergia en las cátedras de microbiología inmunología patología medicina interna dermatología etc. pudiendo decirse que hay alrededor de una hora semanal de conferencias sobre alergia en cada universidad Últimamente se ha establecido un curso obligatorio sobre alergia en el departamento de post graduados de la Universidad

Reacción pública ante la alergia

El progreso notable aportado por el uso de los antibióticos ha traído por otra parte una serie de accidentes (como el *shock* producido en ciertos pacientes por la penicilina) Sin embargo estos hechos han despertado un gran interés en el estudio de las enfermedades alérgicas y han contribuido de esa manera al progreso científico

URUGUAY

por

JULIO A MORETTI

(Servicios de Enfermedades Alérgicas Montevideo Uruguay)

Plantear el problema especial de las proyecciones sociales de la alergia equivale a plantear el problema específico de las proyecciones sociales de los estudios alérgicos y lo que es más importante plantear el problema general de proyecciones sociales de la Medicina

Hace ya tiempo se ha hecho conciencia acabada acerca de la convicción de que la Medicina ha dejado de constituir una profesión particular para constituir una función social ejercitada por particulares

En los países donde se ha ido derechamente a la socialización de la medicina o esta ización de la medicina la salud de los ciudadanos ha dejado de constituir una preocupación privada para erigirse en preocupación pública y radicar en ella por consiguiente el denominador común de la Salud Pública como se dice en nuestro país

Adviertase que no se trata solamente de que el Estado se preocupe de la salud de los ciudadanos como

alotrópica de la misma

constituya un servicio

se trata de que aquella ciencia y aquel arte especial que integra lo que entendemos por medicina constituya una actividad ineludible de la sociedad constituida en Estado y por encima de los Estados se integre en la sociedad internacional

No reputo lejano el día en que del mismo modo en que actualmente en las fichas individuales se incluyen entre otros datos sobre lugar de nacimiento fecha origen etc, se inserten asimismo como los grupos sanguíneos los test la alergia medicamentosa etc

Sabemos que dependen de circunstancias orgánicas y de circunstancias ambientales los filósofos hablan del yo y del contorno del yo del ser y de las circunstancias del hombre y del medio

Los filósofos no hablan así por mero pretexto ni por mero lujo verbal. Lo hacen porque en pocas palabras de sentido aparentemente oscuro dicen una profunda verdad válida no sólo para los ámbitos del pensamiento metafísico sino para los ámbitos de esta actividad nuestra de este quehacer nuestro que no está más allá de la física como quiere decir la palabra meta física sino que está más acá en lo profundo del ser humano en

su dolor en su angustia en su sed de supervivencia espiritual y material
 Yo y mis circunstancias tal podría ser el lema del hombre nuestro en la medicina social, en la medicina considerada como una dependencia de la sociología como un sacerdocio que mira la cura de cuerpos del mismo modo como el otro estima la 'cura de almas'

Y en cierta medida ¿no aparejamos nosotros los medicos los instrumentos necesarios para que el cuerpo asiento del alma viva mejor y cultive mejor la pureza de espíritu? ¿No propendemos de esa manera a formas superiores de vida en donde se consustancian el espíritu con la materia en donde la superación del dolor equivale a la superación de la vida?

Escribía el profesor Emilio Mira y Lopez en 1944 cuando se preveía el fin de la guerra venturosamente favorable a las democracias occidentales de que formamos parte en un libro (El mundo de post guerra) destinado a encarar los problemas emergidos de la cesación victoriosa de las hostilidades. El progreso técnico o material de nada sirve si no se acompaña de un mejoramiento ético social de los pueblos que lo exhiben. Es evidente que en lo sucesivo se atenderá mas al criterio científico para elevar la actitud ético social del hombre medio así como para asentar las bases que regulen las relaciones internacionales. La sanción de los vicios es menos efectiva que su previsión. Si la actual hecatombe mundial no ha de ser una muestra más de la infinita estupidez humana hay que esperar que sirva para crear nuevas reglas de convivencia, comprensión y solidaridad lo que plantea la necesidad de escuchar la opinion de los psiquiatras para la estructuración de los nuevos Estados.

Adaptando esos razonamientos al actual estado de cosas de la humanidad hemos visto que no se han cumplido tan generosas previsiones. Pero los principios enunciados se mantienen intactos. no habrá mejoramiento de la humanidad sin mejoramiento ético social del individuo debe atenderse sin embargo el criterio científico para elevar la actitud ético social del hombre medio prever antes que sancionar y escuchar la opinión del hombre de ciencia para la estructuración de la sociedad nacional y de la sociedad internacional.

No sólo de pan vive el hombre se ha dicho pero comienza por vivir de pan. Mejoremos las condiciones sociales, económicas de salud como forma previa al mejoramiento espiritual. ningún objeto puede perseguirse con aquel mejoramiento si no tiende a este ultimo. No descuidar los fines generosos y desinteresados de la ciencia.

Prever más que sancionar prevenir antes que curar. No creo que los nuevos Estados acusen el grado de adelanto que todos deseamos el bien de la libertad y de la independencia no parece haberles resultado propicio para el debido asentamiento de los mismos.

Nuestra ciencia nuestra actividad nuestro quehacer el estudio de las enfermedades alérgicas ¿no tiende precisamente a todo eso? No procura hacer innecesario el remedio impidiendo la enfermedad? ¿Puede un hombre publico serlo enteramente sin que estudios como los nuestros y actividades como nuestras actividades obtengan no solamente la debida protección el debido respeto?

Debemos insertar nuestras preocupaciones profesionales pues en el inmenso campo de la sociología política y desde luego en el no menos inmenso campo de la política social inversión de terminos que no supone

mero juego de palabras. Si para Valery ha existido una política del espíritu cómo no habría de existir una política del cuerpo?

Hoy en nuestro país hay clínicas alérgicas en instituciones tales como el Ministerio de Salud Pública en lo que concierne a los factores que inciden sobre los accidentes de trabajo y especialmente en las llamadas enfermedades profesionales. Todo en el hombre es una profesión: todo en el hombre está sujeto a enfermedades de esa naturaleza: toda actividad del hombre comenzando por la actividad primigenia y elemental de vivir de existir en el planeta está sujeto a nuestro quehacer científico y a nuestro quehacer histórico tanto que quiéralo que no. Unamuno ha confesado que advierte cómo desde el momento mismo en que nacemos comenzamos ya a morir y que nuestra existencia no es mas que una serie de muertes sucesivas de enfermedades sucesivas de triunfos sobre la enfermedad.

Es ese triunfo el que la alergia procura asegurar como faena de este mundo en que vivimos para hacerlo mejor y para que de mas en mas se parezca al que nos espera más allá de la muerte.

¿Puede acaso confiar en la existencia de una actividad mejor y más noble que la nuestra?

No es el caso de que se organicen y funcionen pues clínicas alérgicas o de alérgistas. Es menester que todos los organismos del Estado se hallen en todo instante prontos y dispuestos para proporcionarnos los materiales que hemos menester.

Nuestras facultades deben orientar científicamente a los estudiantes en el sentido indicado: nuestros laboratorios deben hallarse siempre dispuestos a realizar las investigaciones necesarias. Y hasta no es aventurado pensar en que un día entre los días exista una especie de central de estudios y de investigaciones con tal acopio de datos que haga advertir que del mismo modo como fichamos a todos los individuos por sus huellas dactilares tenemos junto con la historia clínica de cada individuo un estudio de sus test alérgicos que hagan de la medicina lo que la medicina debe ser: no la función del genio sino la rutina de una función permanente. Luchar como se luchó contra la tuberculosis contra el cáncer contra la sífilis contra las enfermedades venéreas contra la poliomielitis contra las afecciones cardíacas. Luchar en los grandes planos y en los grandes frentes: ver el bosque no solamente los árboles: ver el árbol no solamente sus hojas.

Afirmo rotundamente que ese día no está lejos: afirmo rotundamente que su necesidad es fácil de apreciar por todos. Afirmo con confianza en que las dificultades no son de orden técnico sino quizá de orden económico: creo asimismo que los defectos de organización pueden superarse con relativa facilidad. Sólo se necesita un poco de comprensión: un poco por decirlo de simpatía en lo que la simpatía tiene de fe del hombre para con el hombre de confianza del hombre en el porvenir del hombre de esperanza en el porvenir.

Para ajustarme a lo limitado del tema he debido recurrir a esas consideraciones de orden general que en forma alguna reputo ociosas. Antes al contrario considero que en el Uruguay no todo está por hacer: es mucho lo que se ha hecho: si bien es cierto que en forma inorgánica y a impulso de ponderados esfuerzos individuales.

Pero las mismas consideraciones que valen para todos los Estados valen

desde luego para el Uruguay. En el Uruguay es el Ministerio de Salud Pública el que se encarga del estudio de los enfermos alérgicos en clínicas hospitalarias y con un Servicio Profesional de Alergia.

Podemos afirmar sin temor a dudas de que tanto en el cuerpo médico en general como en el público hay formada ya una verdadera conciencia alérgica. Incluso en el lenguaje común la palabra alergia ha adquirido ya, de hace mucho tiempo carta de ciudadanía. Quizá eso constituya un inconveniente: nada es más peligroso para la ciencia que la deformación popular de los conceptos científicos. Einstein tuvo que luchar duramente para que no confundiesen su relatividad con el relativismo filosófico. Científico la gente acudía a sus conferencias por moda, por curiosidad, por snobismo y salía desilusionada porque no entendía. Como si el entender fuera una condición *sine qua non* de validez de las verdades científicas.

Entre nosotros es común decir: "le tengo alergia" a una persona o una cosa, a un tema, a una idea, como sinónimo de prevención, cautela, repulsión y no pocas veces odio o aversión.

Será menester efectuar una intensa campaña educativa como forma única de defender al pueblo del charlatanismo y del engaño de las falsas obsesiones y de las falsas seguridades. Nada podremos decir de la alergia que no digamos y hayamos de decir por idénticas razones de la medicina en general.

He procurado extenderme en referencias que salgan de los límites que podrían resultar de una mera «comunicación» y hacer de este breve estudio una toma de contacto con realidades que a todos interesen y que todos por igual con iguales o mejores razones que yo, pueden advertir.

RESUMEN

El tema elegido para tratarlo en un simposio del III Congreso Internacional de Alergia es de mucho interés porque es la alergia una de las especialidades que más vinculación tiene con la medicina preventiva y por lo tanto es importante la acción social del médico en esa especialidad llevando al pueblo el problema de la alergia dando las directivas necesarias para tratar de prevenirla.

Hace tiempo que se ha hecho conciencia que la medicina ha dejado de constituir una profesión particular y se va llegando a su socialización. Llegará el día en que en las fichas individuales se incluyan con los datos de nacionalidad, fecha de nacimiento, estado, etc. datos médicos como vacunas, análisis, resultado de la testificación alérgica, intolerancias medicamentosas, etc.

«Yo y mis circunstancias» podría ser el lema del hombre nuestro en la medicina social.

Dijo Mira y López en 1944: «El progreso técnico material de nada sirve si no va acompañado de un mejoramiento social de los pueblos». No habrá mejoramiento de la humanidad sin mejoramiento ético social del individuo, prever antes que sancionar.

Se debe mejorar las condiciones sociales, económicas de salud como forma previa al mejoramiento espiritual.

La Alergia no sólo trata la enfermedad alérgica en sí sino la repercusión

de la misma en las profesiones la llamada *alergia profesional* la que más tiene repercusión en lo social y donde se puede hacer una efectiva profilaxis que favorece al obrero a la industria y al patrimonio nacional aumentando la producción haciendo además al obrero más feliz dándole salud bienestar y seguridad en su trabajo

En nuestro país el Uruguay ya hay *conciencia de la alergia* tanto en el cuerpo médico como en el pueblo Ya la palabra alergia ha adquirido su *carta de ciudadanía*

RÉSUMÉ

Le thème choisi pour être traité dans ce symposium du III^e Congrès International d'Allergologie présente un très haut intérêt L'allergologie est une des spécialités les plus étroitement liées à la médecine préventive et de ce fait, l'œuvre à accomplir par le médecin allergologiste est considérable Il doit faire connaître au public les problèmes posés par l'allergologie et donner les directives nécessaires pour s'efforcer de la prévenir

On a pris conscience depuis longtemps déjà du fait que la profession médicale a cessé d'être une activité privée et elle tend à prendre le caractère d'une fonction sociale Un jour viendra où les fiches personnelles mentionneront en plus de la nationalité de l'intéressé sa date de naissance sa situation de famille etc des renseignements médicaux concernant ses vaccinations ses analyses les résultats des tests allergiques son intolérance particulière aux médicaments etc

« Moi et mes particularités » telle pourrait être la devise de l'homme du point de vue de la médecine sociale

Mira y Lopez a dit en 1944 « Le progrès technique est inutile si il n'est pas accompagné d'une amélioration sociale des peuples » Il ne saurait y avoir une amélioration de l'humanité sans amélioration ethico sociale de l'individu mieux vaut prévoyance que sanction

On ne peut parvenir à l'amélioration spirituelle que par l'amélioration préalable des conditions sociales économiques et de la santé publique

Les problèmes de l'allergie ne se limitent pas à être ceux des maladies allergiques considérées uniquement comme telles mais comportent aussi leurs repercussions dans le domaine professionnel ce que l'on nomme « *allergie professionnelle* » est une des maladies dont les repercussions sociales se font le plus sentir et contre laquelle il faut pour le bien de l'ouvrier prendre des mesures de prophylaxie efficaces Elles amèneront une amélioration certaine des conditions du travail industriel et seront profitables au patrimoine national et à l'augmentation de la production L'ouvrier connaîtra une vie plus heureuse plus de bien-être et plus de sécurité dans son travail

Dans notre pays l'Uruguay aussi bien le Corps Médical que le public ont pris conscience des problèmes de l'allergie D'ores et déjà le mot allergie a acquis ici son droit de cité

SUMMARY

The theme chosen for the discussion is of a great interest Allergology is one of the medical specializations the most closely linked to preventive

medicine and therefore the physician's social task is an important one. His duties are to keep the public informed on allergic problems and to give the necessary advice for the prevention of allergic diseases.

For some time already, we have become aware of the fact that the medical profession has ceased to be a private one and is on the way of growing into a social and public duty.

The day will come when individual files shall bear besides indications such as nationality, date of birth and so on, medical information on vaccinations, analysis, result of allergological tests, particular intolerance in drugs, etc.

Me and my particulars might become the motto of men considered from the point of view of social medicine.

In 1944 Miro y Lopez said: Technical progress is useless unless it is accompanied by the social improvement of the people. There can be no improvement of humanity without an improvement of the individual; foresight should be preferred to sanctions.

Before one can expect spiritual improvement, better social, economical and health conditions must have been achieved.

Allergy does not only consist in the allergic diseases but also in its consequence for occupational life: so-called occupational allergy is one of the pathological disturbances having strong incidence in social life and for which, for the sake of the working class, efficient prophylactic measures should be enforced. Such a policy would bring about an improvement of industrial, economical conditions and of the national patrimony, an increase of production and would thus give the workers happier living conditions, more comfort, a better health and more security in their work.

In our country, the Uruguay, the physicians as well as the public are well aware of the allergic problems. The word allergy has won in this country its rights of citizenship.

ZUSAMMENFASSUNG

Das für dieses Symposium des III Internationalen Allergologie Kongresses gewählte Thema ist sehr interessant. Die Allergologie ist eine der am engsten mit der präventiven Medizin verbundenen Spezialitäten und deshalb ist das vom Allergie Facharzt zu bewältigende Werk beträchtlich. Er soll die Öffentlichkeit mit den Problemen der Allergologie vertraut machen und die zu Präventivmassnahmen notwendigen Anweisungen erteilen.

Man stellte schon seit längerer Zeit fest, dass der ärztliche Beruf aufgehört hat, nur eine private Betätigung zu sein und er neigt immer mehr dazu, den Charakter einer sozialen Funktion anzunehmen. Es wird der Tag kommen, da werden die Personaldokumente nicht nur die Daten über Nationalität, Geburtsdatum, Daten über Familienverhältnisse etc. aufweisen, sondern auch ärztliche Auskünfte über Vaccinationen, Analysen, Ergebnisse von Allergietests, besondere Medikamentenintoleranz etc. enthalten.

Ich und meine Eigenheiten könnte vom Standpunkt der Sozialmedizin aus das Motto für den Menschen sein.

Miro y Lopez sagte 1944: Der technische Fortschritt ist unnutz, wenn er

nicht mit einer sozialen Verbesserung des Volkes einhergeht. Es wird keine Besserung der Menschheit eintreten wenn nicht eine Besserung des Einzelindividuums in etw. sozialer Hinsicht erfolgt. Voraussicht ist besser als Bestrafung.

Man kann nur zu einer geistigen Besserung gelangen, wenn man vorher die sozialen ökonomischen Verhältnisse und die Volksgesundheit bessert.

Die Probleme der Allergie beschränken sich nicht nur auf die allergischen Erkrankungen als solche sondern haben auch ihre Rückwirkungen auf das Berufsleben, was man Berufsallergie nennt und was eine der Krankheiten ist deren soziale Rückwirkungen viel zu denken geben und gegen die man zum Schutze des Arbeiters mit aller nur wirksamen Prophylaxe ankämpfen muss. Sie werden eine gewisse Besserung der Arbeitsbedingungen bewirken und so nutzbringend für das Nationalvermögen und eine Produktionssteigerung sein. Der Arbeiter wird ein glücklicheres Leben kennen lernen wird sich wohler fühlen und einen sicheren Arbeitsplatz haben.

In unserem Lande Uruguay nimmt sowohl die Ärzteschaft als auch die Öffentlichkeit lebhaften Anteil an den Allergie Problemen. Das Wort Allergie hat hier bereits sein Bürgerrecht erworben.

SOME PECULIARITIES OF THE ALLERGENIC FLORA OF BRAZIL

by

A OLIVEIRA LIMA, M D

(Allergy Section Department of Internal Medicine
National School of Medicine Rio de Janeiro Brazil)

I selected to present at this Symposium some of the peculiarities pertinent to the Brazilian flora and which may be of some interest to allergists from other parts of the world

A PECULIAR CLASS OF ALLERGENS

A very curious peculiarity existing in Brazil is that in relation to the variety of substances commonly used for the stuffing of pillows cushions chairs sofas mattresses etc and which may act as inhalant allergens. Though cotton linter kapok wool feathers and horse hair are the most common substances employed here for stuffing many others are also used by the poor class of our population. These substances are distributed among different families of plants and are represented by their flowers seeds or leaves. The following families are the most important: *Gramineae* the flowers or the pilous seeds from *Erianthus asper* *Andropogon saccharoides* *Tricholana rosea* *Saccharum officinale* the leaves of *Zea mays* *Typhaceae* the flowers from *Typha domingensis*. Very often a great amount of pollens is found in pillows and mattresses made with these flowers. *Trigoniaceae* the pilous seeds from the genus *Trigonia*. *Compositae* the flowers from *Achyrocline satureoides* and *Stenocline Gardneri*. *Convolvulaceae* the pilous seeds of the genera *Ipomea* and *Bonania*. *Bromeliaceae* the seeds covered with silky hairs from the genera *Vriesea* *Catopsis* *Tillandsia*. *Apocynaceae* the seeds in general with a brush of fine hairs at the extremities from almost any genera of the sub family *Echitndae* (*Metechites* *Mandevilla* *Frosteroma* *Secundaria* *Odontadenia* *Galac ophora* *Peltastes* *Stipecona* *Prestonia* etc.) *Asclepiadaceae* the seeds crowned with a bundle of hairs from the genera *Asclepias* *Araujia* *Elephorodon* *Shubertia* *Hoya* *Ibatia* *Marsdenia* *Metastelma* *Cryptostegia*

Colotropsis Gomphocarpus Exalobus etc *Bombaceæ* the seeds and their fibers from the genera *Bombax Chrosia Eriodendron Ochroma Ceiba Adamsonia Matissa* In Brazil there are more than 30 species of the *Bombaceæ* family all producers of kapok

THE CULTIVATED GRASSES OF BRAZIL

The *Gramineæ* of greater interest in endemic pollinosis in almost all countries are among the species cultivated for pasture specially because they produce larger amount of pollens than the native species

The principal species of grass cultivated in Brazil to secure forage are the following *Hyparrhenia rufa Melinis minutiflora Panicum maximum Panicum purpurascens Paspalum notatum Paspalum dilatatum Paspalum conjugatum Paspalum maritimum, Paspalum fasciculatum Cynodon dactylon Chloris goyana Axonopus scoparius Pennisetum purpureum Tricholana rosea Brachiaria plantaginea Echinochloa polystachya Heteropogon villosa Digitaria saginialis Bromus catharticus Shorgum sudanensis*

Among the species of primary or secondary importance in endemic pollinosis in other countries (*Phleum pratense, Poa pratensis Cynodon dactylon Dactylis glomerata Agrostis alba Bromus inermis Holcus lanatus Anthoxanthum odoratum Paspalum dilatatum Lolium perenne Lolium multiflorum*) only *Cynodon dactylon* is widely distributed here This species presents in Brazil the same peculiarities (perennial pollinization etc) exhibited in other countries The species *Poa pratensis Phleum pratense Dactylis glomerata Holcus lanatus Lolium perenne Lolium multiflorum* only recently are being cultivated in the Southern States of Brazil The acreage covered at present by these species are negligible

According to our studies carried out since 1942 *Melinis minutiflora* on account of its great output of pollens per individual plant and its large acreage is the only species of grass that fulfills for a large area of the Brazilian territory the necessary conditions for a plant to be of primary importance in endemic pollinosis

THE BRAZILIAN COMPOSITÆ

In addition to members of the *Compositæ* family considered of secondary importance in other countries (*Solidago, Aster Xanthum Parthenium Helianthus Erigeron*) many other genera are widely distributed throughout the Northern, Central and Southern States of Brazil (*Achyrocline Baccharis Calca Eupatorium Mikania Bidens Eremanthus Senecio Vigniera Wedelia Vernonia* etc) However most of the wild and cultivated species of the genera produce only a small amount of large pollen grains better adapted to insect transport

The members of the *Compositæ* family of primary importance in pollinosis in North America (*Ambrosia Ita Franseria Artemisia*) are not abundantly distributed in Brazil *Ambrosia polystachya A. artemisiifolia* and *A. tenuifolia*, our principal species of the family can be seen as inhabitant of vacant lots roadsides and waste areas in many of our towns

However none of these species have an acreage great enough to be an important hay fever factor at present in Brazil

In some areas a very small and inconstant amount of pollens grains with short spines is caught on our slides Identification of such pollen has not yet been possible but there is some suspicion that a major part of it comes from members of *Parthenium Taraxacum* or *Baccharis*

THE CHENOPODIALES IN BRAZIL

Members of the families *Amaranthaceæ* (*Amaranthus* *Achida* (*amarissoa* *Pfaffia* *Irenne* *Gomphrena* *Celosia*) and *Chenopodiaceæ* (*Chenopodium* *Atriplex* *Kochia* *Salsola* *Spinachia* *Beta*) are widely distributed throughout all States of Brazil However in spite of the apparently abundant distribution of certain species (*Amaranthus hybridus* *A. viridis* *A. retrofractus* *A. spinosus* *Chenopodium ambrosioides* *Ch. hirsutum* *Atriplex montevidensis* etc.) which can be seen as inhabitant of fields gardens and vacant lots in our town their acreage is still too small as proved by the negligible number of pollens grains of the *Amaranthus* *Chenopodium* type caught on our slides

THE ONLY POLLEN SEASON OF BRAZIL

Our interest on pollinosis in Brazil dates from 1939 and in 1942 we began publishing regularly the results obtained from our studies regarding the incidence of pollens in the atmosphere of our towns According to the studies only one definite pollen season was found to exist in Brazil This season has occurred each year from the middle of May to the middle of June only in regions (Central and Southern States) where *Melinis minutiflora* was the principal grass cultivated for pasture We never found such a pollen season in regions where other species of grass are used to secure forage

Although several members of the grass family are now being cultivated in Brazil only a few species have their pollinating period in the middle of the year Among them are *Melinis minutiflora* *Panicum maximum* *Hyparrhenia rufa* *Cynodon dactylon* *Panicum purpurascens* Since atmospheric studies are not helpful in evaluating the grass pollens caught on slides we had some difficulties in the determining the pollen season from May to June because it generally reaches anthesis in June

Melinis minutiflora *Hyparrhenia rufa* and *Panicum purpurascens* were found blooming in areas where pollen seasons was never found *Cynodon dactylon* as in other tropical and semitropical countries have no definite pollinating period and blooms almost perennially when weather conditions are favorable Besides its output of pollen appear to be small

By a close check of pollinating habits of our most common forage grasses and the amount of pollen in the air we could show that *Melinis minutiflora* is the principal species responsible for the only pollen season we have in Brazil

HAY FEVER A RARITY IN BRAZIL

Although the incidence of allergic diseases is apparently similar to that registered in other countries hay fever is considered a rarity in Brazil. It is interesting to note that although we have a very definite pollen season the grass season which occurs regularly from the middle of May to the middle of June in a large area of our territory only three typical cases of hay fever have as yet been reported in Brazil. Curiously all these three cases were of patients descending from foreign parents no cases of hay fever have been reported among native Brazilians.

Various hypothesis were formulated in the past to explain the rarity of hay fever in Brazil: 1° lack of susceptibility of Brazilians to pollen antigens 2° low density of pollen grains in our atmosphere 3° short duration of our pollen season 4° the possibility that cases of hay fever are passing unperceived to our allergists.

ABOUT THE FAMILY ANACARDIACEÆ

The family *Anacardiaceæ* with more than 60 genera and 700 species are plants of worldwide distribution chiefly trees with some shrubs and vines. Several species are widely cultivated in various tropical countries for their edible fruits including representatives of *Spondias* *Dracontomelon* *Pterogynium* *Odina* *Pistacia* *Cystocarpa* *Lannea* *Harphyllum* *Mangifera* *Semecarpus* *Anacardium* *Gluta*.

In general this family has a more or less resinous or milky sap which soon turns brown or black on exposure to the air. The sap of some species of *Rhus* *Gluta* *Lithraea* *Schinus* *Melanorrhoea* is the basis of certain types of lacquer. Only a few species of some genera such as *Rhus Toxicodendron* *Lithraea* *Anacardium* *Semecarpus* *Gluta* *Mangifera* that are actually poisonous acting their sap as a primary irritant. It is this sap that carries the allergenic principle (a catechol derivative) which on contact with the skin causes the characteristic dermatitis on a susceptible person. Not all genera possess this catechol derivative as the allergenic factor.

Among the different genera of *Anacardiaceæ* some are confined to certain parts of the world. The genus *Rhus* and the segregate genus *Toxicodendron* are confined to North America Japan and China. The genera *Gluta* *Sacintonia* *Melanorrhoea* *Melanochyla* *Semecarpus* *Camposperma* *Mangifera* (the poisonous species) are all characteristic of the Indo Malayian region. The genera *Anacardium* *Mangifera* *Spondias* *Pistacia* *Schinus* *Schinopsis* *Lithraea* *Astronium*, *Metopium* *Pseudosmodigium* are characteristic of South America.

THE BRAZILIAN MEMBERS OF ANACARDIACEAE

Among the 40 representatives of *Anacardiaceae* found in Brazil the following are the most important species *Anacardium occidentale* *A. giganteum* *A. nanum* *A. humile* *Astronium concinnum* *A. commune* *A. fraxinifolium* *A. urundeuva* *Lithraea molleoides* *L. brasiliensis* *L. caustica* *Mangifera indica* *Pistacia lentulus* *Schinus mole* *Sch. lentusifolius* *Sch. terebinthifolius* *Sch. spinescens* *Sch. dependens* *Sch. Wasmanniaefolius* *Schinopsis Lorentii* *Sch. balansae* *Sch. brasiliensis* *Spondias purpurea* *Sp. lutea* *Sp. dulcis* *Sp. mangifera* *Sp. tuberosa*

TOXICODENDRON VERSUS LITHRAEA

Although several of *Anacardiaceae* have a potent skin sensitizing factor the genera *Toxicodendron* in North America and *Lithraea* in South America are the most widely distributed and the most important for the allergist.

The allergenic principle of the genus *Toxicodendron* is said to be a catechol with an unsaturated side chain and the chemical function of a polyhydric phenol. All species of this genus (*Toxicodendron radicans* *T. quercifolium* *T. diversiloba*) seem to contain identical antigens. Patients sensitive to one species react quantitatively to the allergenic factor of the other species.

We have shown that the antigen of the genus *Toxicodendron* is also found in the three species of the genus *Lithraea*. Guinea pigs sensitized to the oleoresin from *Lithraea molleoides* cross reacted to oleoresins from *Lithraea brasiliensis* *Lithraea caustica* *Toxicodendron radicans* *T. quercifolium* and *T. diversiloba*. Similar results showing this cross reaction between the genera *Toxicodendron* and *Lithraea* were also obtained in experiments carried out in patients hypersensitized to *Lithraea brasiliensis*.

Experiments in guinea pigs showed that the animals sensitized to *Lithraea* did not cross react to oleoresins from six other genera of *Anacardiaceae* (*Schinus* *Schinopsis* *Mangifera* *Astronium* *Semecarpus* *Pistacia*).

Quantitative patch tests with serial dilution of oleoresin in patients hypersensitive to *Lithraea* showed that the skin reaction produced by the species of *Toxicodendron* are consistently larger than those caused by the species of *Lithraea*. Similar results were obtained in experiments delineated to study the primary irritative action of these two genera. The irritative action of fresh leaves and oleoresin extracted from green and dried leaves of the three species of *Lithraea* were weaker than that of the genus *Toxicodendron*.

SUMMARY

This paper presents some of the peculiarities of the Brazilian flora and which may be of some interest to allergists from other parts of the world. The subject is discussed in nine chapters. In the first chapter are described

ed the substances (seeds, flowers fibers) commonly used for the stuffing of pillows mattresses sofas etc., and which may act as inhalant allergens. These substances are derived from different families of plants (*Gramineæ* *Typhaceæ* *Trigoniaceæ* *Compositæ* *Convolvulaceæ* *Bromeliaceæ* *Apocynaceæ*, *Asclepiadaceæ* *Bombaceæ*)

The following chapter is devoted to the cultivated grasses of Brazil among which the most widely distributed species are *Melinis minutiflora* *Hyparrhenia rufa* *Panicum maximum* *Panicum purpurascens*. The species *M. minutiflora* is the responsible for the only pollen season existent in Brazil.

Two chapters are dedicated to the Brazilian species of the families *Compositæ* *Amaranthaceæ* and *Chenopodiaceæ*. The acreage covered by the anemophilus species of these families are not yet great enough to be an important factor in the endemic pollinosis in Brazil.

The characteristics of the only pollen season found in Brazil are discussed in another chapter. This season which extends from the middle of May to the middle of June is produced by the grass *Melinis minutiflora*. Pollinosis is considered a rarity in Brazil and only three typical cases of hay fever have as yet been reported in this country.

Three chapters are dedicated to the family *Anacardiaceæ*. After giving the distribution of the principal toxic allergenic species of this family in South America and Brazil the Author presented the results of his studies on cross reaction between the allergenic principle of the different genera specially between the genera *Toxicodendron* *Lithraea* *Schinus* *Schinopsis* *Spondias* *Mangifera* *Semecarpus*.

RÉSUMÉ

Ce rapport traite de quelques particularités de la flore allergénique du Brésil susceptibles d'intéresser les allergologues des autres parties du monde.

Le sujet est traité en neuf chapitres.

Le premier chapitre traite des substances (graines fleurs fibres) généralement utilisées pour le rembourrage des oreillers matelas sofas etc et qui peuvent être des agents allergéniques. Ces substances proviennent de différentes familles de végétaux (*Graminées* *Typhacées* *Trigonacées* *Composées* *Convolvulacées*, *Bromeliacées* *Apocynacées* *Asclepiadacées* *Bombacées*).

Le chapitre suivant est consacré aux herbacées cultivées au Brésil parmi lesquelles les plus répandues sont *Melinis minutiflora* *Hyparrhenia rufa* *Panicum maximum* *Panicum purpurascens*.

L'espèce *Melinis minutiflora* est la seule ayant une production saisonnière de pollen au Brésil.

Deux chapitres sont consacrés aux variétés brésiliennes des familles des *Composées* *Amaranthacées* et *Chenopodiacées*.

La superficie couverte par les variétés anemophilus de ces familles n'est pas encore suffisante pour être un facteur important de l'existence des rhumes des foins endémiques au Brésil.

Dans un autre chapitre nous étudierons les caractéristiques de la seule saison pollénifère du Brésil. Cette saison qui s'étend du milieu de mai au milieu de juin est le fait de la seule herbe *Melinis minutiflora*. Le rhume des

foins est considéré au Brésil comme une rareté et seulement trois cas typiques de la maladie ont été signalés dans le pays

Trois chapitres traitent des *Anacardiaceae* Après avoir indiqué la répartition géographique des espèces toxiques allergéniques de cette famille au Brésil et en Amérique du Sud l'auteur rend compte du résultat de ses études sur les réactions croisées entre les principes actifs de ces diverses espèces et essentiellement des *Toxicodendron Lathrae Schinus Schinopsis Spondias Mangifera et Semecarpus*

ZUSAMMENFASSUNG

Dieser Bericht enthält einige Besonderheiten der brasilianischen Flora die auch von einigem Interesse für Allergologen aus anderen Ländern der Welt sein dürften

Dieses Gebiet wird in neun Kapiteln diskutiert Im ersten Kapitel werden die Substanzen besprochen (Samen Blüten Fasern) die gewöhnlich zur Füllung von Kissen Matratzen Sofas etc verwendet werden und die als Inhalationsallergene fungieren können Diese Substanzen stammen von verschiedenen Pflanzenfamilien (*Gramineae Thyphaceae Trigonaceae Compositae Convolvulaceae Bromeliaceae Apocynaceae Asclepiadaceae Bombaceae*)

Das folgende Kapitel ist den kultivierten Gräsern von Brasilien gewidmet von denen *Melinis minutiflora Hyparrhenia rufa Panicum maximum Panicum purpurascens* am meisten verbreitet sind Die Spezies *M. minutiflora* ist für die einzige in Brasilien vorkommende Pollen Jahreszeit verantwortlich

Zwei Kapitel sind den brasilianischen Arten der Familien *Compositae Amaranthaceae Chenopodiaceae* gewidmet Die von den Anemophilus Arten dieser Familien bedeckten Ackergebiete sind noch nicht gross genug um ein wichtiger Faktor für die endemische Pollenkrankheit in Brasilien zu sein

Die charakteristischen Merkmale der einzigen in Brasilien vorkommenden Pollen Jahreszeit werden in einem anderen Kapitel besprochen Diese Jahreszeit die von Mitte Mai bis Mitte Juni dauert wird durch die Grasart *Melinis minutiflora* hervorgerufen Pollenkrankheit ist in Brasilien eine Rarität und bisher wurde in diesem Lande nur über drei typische Fälle von Heufieber berichtet

Drei Kapitel sind der Familie *Anacardiaceae* zugedacht Nachdem der Autor einen Ueberblick über die Verteilung der hauptsächlich toxisch allergenen Arten dieser Familie in Südamerika und Brasilien gegeben hat berichtet er über die Resultate seiner Kreuzreaktionsstudien zwischen den allergenen Bestandteilen der verschiedenen Gattungen hauptsächlich zwischen den Gattungen *Toxicodendron Lathraea Schinus Schinopsis Spondias Mangifera Semecarpus*

RESUMEN

El autor se refiere a algunas particularidades de la flora del Brasil que pueden ser de interés para los alergistas de otros países

El tema es tratado en nueve capítulos En el primero se detallan las sustancias (semillas flores fibras) utilizadas para rellenos de muebles y colchones

que pueden actuar como alergenios inhalantes. Esas sustancias provienen de diversas familias de plantas (*gramineae thyphaceae trigoneaceae composita contolulaceae bromeliaceae apocynaceae asclepiadaceae bombaceae*).

El capítulo siguiente está dedicado a las gramíneas de cultivo de las cuales las más difundidas son *melinis minutiflora hyparrhenia rufa panicum maximum panicum purpurascens*. La especie *melinis minutiflora* es responsable de la única estación polínica existente en Brasil.

Se dedican dos capítulos a las especies brasileiras de las familias *compositae amarantaceae* y *chenopodiaceae*. La superficie cubierta por las especies anemófilas de estas familias no es aun suficientemente grande como para tener importancia desde el punto de vista de la polinosis.

Las características de la única estación polínica del Brasil se discuten en otro capítulo. Esta estación se extiende desde mediados de mayo hasta mediados de junio y es producida por una gramínea la *melinis minutiflora*. La polinosis debe ser considerada como una rareza en Brasil y hasta la fecha sólo han sido señalados tres casos.

La familia *anacardiaceae* esta tratada en tres capítulos. Luego de referirse a la distribución de las principales especies tóxico alérgicas de esta familia en Sud America y Brasil el autor expone el resultado de sus estudios sobre la reactividad cruzada entre los principales generos *toxocodendrum lithrae schinus schinopsis spondias mangifera semecarpus*.

AUSTRALIA

by

C T PIPER

(Royal Adelaide Hospital Adelaide South Australia)

The continent of Australia extends from the 10th to the 45th parallels of latitude. It is a very ancient continent. The western five sixths is arid plain country with a minimal rainfall and leached soils on which a desert vegetation supports a scattered population of sheep, cattle and wild animals. Only comparatively small areas near the southern coast receive sufficient rain to support much population. The tropics get heavy seasonal rains but the soil will not hold the water and the country reverts rapidly to unproductive desert as soon as the dry season sets in. The eastern sixth of the continent consists of high land rising to 5 000 f very quickly from the Pacific. On the littoral and on the Western slopes of the mountains the greater part of the fertile ground and therefore the population is situated. European colonisation is generally speaking not more than 150 years old and industrialization not more than 50 years. The result of this late development has been a high degree of centralisation and urbanisation. The population is European and about 30 % British stock. There is a very small aboriginal population remnant of the original nomad race. The indigenous animals of Australia are not domesticable and the herbaceous vegetation is not cultivable so that the country itself could never have supported an increasing colonisation unless the colonists had introduced their own food plants and basic economy. The Australian economy is therefore a European economy with the same environmental circumstances as the European. Allergic problems are therefore European with certain minor adjustments by climate and there are no recognised indigenous allergic problems. I have never heard of an allergic disease caused by sensitivity to a native animal. Native grass and tree pollens are minimally allergenic. One does see occasionally a case of severe contact dermatitis from the inland herbage in very wet seasons. These people live hundreds of miles from us and the offending herbage has not been identified. As far as I know allergic disease does not occur in the aboriginal race in its native state. There are still a few thousands of these people wandering the desert.

PRACTICE IN AUSTRALIA

The practice therefore has the same patterns as that of Europe. In order to avoid personal impression and give a composite picture I circularised the questionnaire to my colleagues and there is notable agreement in the answers to it.

House dust and grass pollen are the common irritants. Eggs, milk, wheat, nuts and tomatoes are the common food irritants. Fungi are uninvestigated but there is an impression that alternaria are guilty on the tropical coasts. In my own southern area purely agricultural cladosporium plays an important part in hay fever. It is a probable peculiarity of my own locality that the commonest skin reaction is to wheat chaff extract and many of these people react to an intranasal swab. Both these reactions are rare in European migrants. The area has a summer cover of dry grass for four to six months of the year and such dry grass is the natural summer environment.

course of our year our clinics see about 900 referred pollen cases about 1/5 th of our practice. This from a population of less than a million. The incidence of spring hay fever of all degrees is 7 %. Under our system specialists see only those patients with whom family doctors cannot cope. It will be noted that about 1 in 200 of the population are referred for specialist treatment for allergy in each year. The actual incidence of asthma is about 1 % in adults and about 1.6 % in school children. There is no unusual insect allergy and we have no allergenic wasps. The possibility of midges and minute flies causing allergic symptoms has never been investigated here. I do not know of any case where termites, a common insect in Australia, have been responsible for trouble. Occupational allergy is not important except in regard to pollinosis, chaff allergy and occasional cattle and tomato mould allergy in primary producers. Wool producers do not suffer allergic disease from their sheep except for an occasional contact dermatitis in the shearers. In these cases the irritant is the debris in the wool which remains insoluble after water and ether washing.

Otherwise occupational respiratory and contact allergy are as usual in countries where industrial hygiene is by law at high level. Diagnostic techniques follow approved North American lines. It is generally believed that delayed reactions are not significant. I myself think them important in mould allergy and testing for sensitivity to vaccines. Skin tests with vaccines are regarded as useless but subcutaneous testing is used to assess the starting dose of a vaccine treatment. There is generally an open mind as to the reality of bacterial allergy but no doubt at all of the value of vaccine hyposensitisation. Food tests are regarded variably, some do many and some none at all. As a food asthmatic I have found them personally valuable generally it is agreed that food tests are helpful when positive especially in children and that negative food tests are of no value. I do food tests

in all asthmatics the occasional dramatic success justifies the elimination of diets as difficult and food diaries as helpful but at the same time difficult. I use intra nasal swabbing as a diagnostic test to confirm the hypersensitivity is or is not nasal hypersensitivity.

Methods of treatment are as usual techniques following accepted lines with individual variations in dosages. Pollens and house dust are commonly used. I also use wheat chaff. Three men who have excellent results use intradermal methods only. I use intradermal propeptan for children and for seasonal pollen treatment. Children are relieved of dust symptoms for months by five injections and this is the only effective pollen treatment which helps our patients 50% get good results in both cases. Most Australian allergists are satisfied with seasonal treatment by routine minimal extract therapy where antihistamines help our patients. My own area has large plantings of pinus insignis. Workers in these forests get a true pine pollinosis. There must be heavy exposure over a long time to induce hypersensitivity and symptoms depend on heavy exposure. This pollen is said in the books to be non-allergenic. Our dry climate is probably responsible for heavier exposure than is usual.

THE STATUS OF ALLERGY

The Australian Society of Allergists has 40 members. Two thirds of them are full time allergists. About one to 230,000 of population and one to 400 of practitioners. There are Sections of Allergy in the British Medical Association in Victoria and New South Wales each with about 15 members.

Medical education in Australia is in the province of the Universities and the right to claim to be a specialist depends on appointment to the Visiting staff of a teaching hospital or the possession of a special degree. Allergists are recognized teachers but only one university stipulates that students must attend an allergy clinic. Teaching of allergic disease therefore remains in the hands of the

British patient

methods of allergists failure to produce a concept that fits into the general concepts of medicine. Until allergy is rationalised British and hence official Australian medicine will not

as this is demonstrated by the figures given above that one in 200 of the population passes through our clinics each year

SUMMARY

Australia has a European economy and allergic problems are the ones usual to European communities with minor differences of climate. There are no indigenous problems of significance or interest. The common irritants are the grass pollens, house dust, *cladosporium*, egg, milk, wheat and nuts. In my area pollinosis affects 7 p 100 and 1 p 100 seek specialist help. Asthma occurs in about 1 p 100 of adults, 1 in 100 of school children. There is no unusual insect allergy, occupational allergy is very occasional, occurring as contact dermatitis in the usual industrial ways and occasionally in primary producers as chaff dust asthma or shearers dermatitis. There is no fixed impression on bacterial allergy, vaccine hypsensitisation is commonly used and believed to be of great value. Diagnostic and hypsensitisation techniques are based on recognized European and American methods. Most Australian allergists have studies in both continents. Three prominent allergists use intradermal desensitisation only and find it very satisfactory. In my own area pine pollinosis certainly exists and *cladosporium* allergy is very common.

The status of allergy. The Australian Society of Allergists has 40 members to serve about 10 million people, 2/3 rds of these are full time workers. There are sections of allergy of I M A in Victoria and New South Wales the members of which are also members of the Society of Allergists.

Medical teaching in Australia follows British patterns. There is therefore scepticism of allergic methods. Allergists are recognized teachers but only one school insists on attendance at allergy clinics. Teaching of allergic disease remains the province of the general physicians. Until allergy is rationalized so as to fit into the general concept of pathology scepticism of this kind must remain. General practitioners and laity however have such confidence in allergic methods that about 2 p 100 of the people are treated in allergy clinics each year.

RÉSUMÉ

L'économie australienne est du type européen et les problèmes concernant l'allergie qui peuvent se poser sont ceux des autres communautés européennes avec quelques variantes mineures dues au climat. Il n'existe pas de problèmes locaux ayant une signification ou un intérêt particulier.

Les allergènes les plus fréquents sont les pollens de graminées, la poussière domestique, le *cladosporium*, les œufs, le lait, le blé et les noix.

Dans mon district, environ 7 p 100 de la population souffrent de pollinose et 1 p 200 des malades font appel aux soins médicaux spécialisés.

L'asthme se rencontre chez environ 1 p 100 des adultes et 1/6 p 100 des enfants. On ne rencontre pas d'allergie aux insectes, les maladies allergiques professionnelles sont très rares, elles se présentent sous la forme de dermatites de contact comme cela est courant dans l'industrie. On rencontre aussi de l'asthme produit par les poussières de grains et la dermatite des tondeurs de laine.

Il n'y a pas de doctrine fixe en matière d'allergie bactérienne. On pratique

généralement la désensibilisation avec des extraits ill *l'usage* qui est considérée comme une thérapeutique de grande *valeur*.

Les techniques de diagnostic et de désensibilisation *sont* sur les méthodes ayant fait leurs preuves en Europe et en Amérique *la plupart* des allergologues australiens ont fait leurs études dans le *reste* du monde. Trois de nos plus éminents spécialistes de l'allergie *emploient* *la* *sensibilisation* les traitements intra dermiques de désensibilisation *et* *ils* *donnent* toute satisfaction.

Dans la région où j'exerce on rencontre de la pollinose *pro* *qui* *est* *très* *fréquent* les pins et l'allergie due au *cladosporium* est très fréquent.

Enseignement de l'allergie L'Association des allergologues *au* *travail* *compte* 40 membres pour 10 millions d'habitants les deux tiers de ces *médecins* pratiquent exclusivement l'allergologie. Il y a des sections d'allergie de la B.M.A. à Victoria et dans la Nouvelle Galles du Sud dont les membres sont également de la Society of Allergists.

En Australie l'enseignement médical est modelé sur celui de la Grande Bretagne. Il existe donc un certain scepticisme à l'égard des méthodes de l'allergologie.

Le droit d'enseignement est reconnu aux allergistes mais une seule école médicale considère les cours d'allergologie comme obligatoires. L'enseignement de l'allergologie reste du domaine de la médecine générale.

Jusqu'à ce que l'allergologie ait été rationalisée de manière à s'accorder avec les conceptions de la pathologie générale un scepticisme de ce genre est appelé à subsister.

Les médecins pratiquant la médecine générale et le public ont cependant une telle confiance dans les méthodes de l'allergologie que 1 p 200 de la population est soignée annuellement dans les cliniques d'allergologie.

ZUSAMMENFASSUNG

Australien besitzt eine europäische Ökonomie und die allergischen Probleme sind die gleichen wie in Europa mit geringen klimatisch bedingten Unterschieden. Es gibt keine lokal bedingten Probleme von Wichtigkeit oder Interesse. Die meist irritierenden Stoffe sind die Graspollen, der hausliche Staub, *Cladosporium*, Eier, Milch, Weizen und Nüsse. In meiner Gegend haben 7 p 100 der Leute eine Pollinosis und 1 p 200 Spezialisten helfen. Asthma tritt bei 1 p 100 der Erwachsenen und 16 p 200 der Schulkinder auf. Es gibt keine ungewöhnliche Insektenallergie. Berufsalergien sieht man nur gelegentlich als Kontaktdermatitis in der üblichen industriell bedingten Art und Weise und gelegentlich bei Ersterzeugern als Hackselstaubasthma oder Schererdermatitis. Es gibt noch keine fixe Vorstellung über eine bakterielle Allergie; meist wird eine Vaccine-Desensibilisierung angewendet und für wertvoll gehalten. Diagnostik und Desensibilisierungsmethoden basieren auf bekannte europäische und amerikanische Methoden. Die meisten australischen Allergologen haben in beiden Kontinenten studiert. Drei prominente Allergiefachleute verwenden allein die intradermale Desensibilisierung und finden diese sehr zufriedenstellend. In meiner eigenen Gegend gibt es eine sichere Kieferblutenerkrankung und Allergie gegenüber *Cladosporium* ist recht häufig.

Der Allergiestatus Die australische Allergiegesellschaft zählt 40 Mitglieder die über 10 Millionen Menschen betreuen 2/3 von ihnen sind Vollspezialisten Es gibt Allergiesektionen der IMA in Victoria und in Neu Süd Wales deren Mitglieder ebenfalls der Allergiegesellschaft angehören

Die medizinische Ausbildung in Australien erfolgt nach englischem Vorbild Daher besteht Skepsis über die Allergiemethoden Allergologen sind bekannte Lehrer aber nur eine Schule legt Wert auf Besuch von Allergie Kliniken Ueber allergische Krankheiten zu unterrichten bleibt dem Gebiet der praktischen Ärzte überlassen Solange Allergie als zum allgemeinen Gebiet der Pathologie gehörig betrachtet wird müssen skeptische Momente diesen Fach gegenüber bestehen bleiben Praktische Ärzte und Laien haben jedoch so grosses Vertrauen zu den Allergiemethoden dass über 1 p 200 der Bevölkerung jedes Jahr in Allergiekliniken behandelt werden

RESUMEN

Australia posee una economía de tipo europeo y los problemas alérgicos son semejantes a los de las comunidades europeas con algunas diferencias menores debidas al clima No existen problemas indígenas de significación o interés Los irritantes más comunes son los pólenes de gramíneas polvo domestico Cladosporium huevo leche trigo y nueces En la zona del autor la polinosis afecta al 7 p 100 de los cuales 1 p 200 solicita atención especializada El asma se presenta en alrededor del 1 p 100 de los adultos y del 1 6 p 100 de los niños en edad escolar No hay alergia a insectos marcada La alergia ocupacional es rara presentándose casos de dermatitis de contacto en la industria y ocasionalmente

No existe una opinión clara sobre la alergia bacteriana la vacunación con extractos bacterianos se utiliza comunmente y se piensa que es de gran valor El diagnóstico y la desensibilización se realizan con las técnicas utilizadas en Europa y América habiendo la mayoría de los alergistas australianos estudiado en ambos continentes Tres alergistas eminentes utilizan unicamente la desensibilización intradérmica con resultados satisfactorios En la zona del autor existe ciertamente polinosis causada por el polen de pino siendo asimismo comun la alergia por Cladosporium

La situación profesional La Sociedad Australiana de Alergistas cuenta con 40 miembros siendo la población de Australia de unos 10 millones de habitantes De esos 40 los dos tercios se dedican exclusivamente a las enfermedades alérgicas La Asociación Médica Británica tiene secciones de alergia en Victoria y New South Wales cuyos miembros lo son asimismo de la Sociedad Australiana de Alergistas

La enseñanza medica en Australia sigue las líneas generales de la inglesa Hay por lo tanto escepticismo en los métodos alérgicos Si bien la alergia está reconocida como especialidad sólo una escuela de medicina incluye obligatoriamente cursos prácticos y la enseñanza está en manos de los médicos generales Hasta tanto la alergia sea racionalizada de manera a incorporarse en el concepto general de la patología este estado de cosas continuará El médico general y la población tienen sin embargo tal confianza en los métodos alérgicos que alrededor del 1 p 200 de la población se atiende anualmente en los servicios de alergia

ARGENTINA

por

Guillermo RUIZ MORENO

(Servicio de Alergia del Hospital de Niños y Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires Argentina)

ENFERMEDADES ALERGICAS Y CAUSAS

La Republica Argentina es un país situado entre $21^{\circ} 46' 55''$ y $66^{\circ} 12' 35''$ de latitud sur tiene una población de 20 000 000 de habitantes aproximadamente con practicamente igual numero de hombres y mujeres Hay predominio de descendientes de españoles italianos e indígenas Dos tercios de la población viven en zonas urbanas y más del treinta por ciento vive en grandes ciudades La ciudad de Buenos Aires y sus alrededores contiene más de la cuarta parte de la población total del país o sea más de 5 000 000 de habitantes Hay 19 ciudades con mas de 100 000 habitantes

La densidad es de 11 habitantes por km² en relacion con la superficie habitable y de 7 km² con relacion al total La superficie del país es de 2 800 000 km² Hay toda clase de climas condicionados por su geografia alta montaña meseta llanura desierto y costas maritimas Hay grandes rios navegables Hay zona sub tropical templada fria y polar

El hombre ha creado riqueza agricola y ganadera modificado la flora espontánea y condicionado la formación de extensas zonas de flora alérgica principalmente de gramíneas quenopodiáceas amarantáceas y compuestas Hay intensas epidemias de polinosis por

— *Lolium multiflorum* *poa annua* *cynodon dactylon*

— *Ambrosia tenuifolia*

— *Chenopodium* spp *Kochia scoparia* *Salsola kali* (tar) *tragus*

— *Amaranthus quitensis*

Entre los árboles los que causan mayor numero de enfermos son

— *Acer negundo*

— *Platanus* spp

— *Celtis spinosa*

Las épocas del año con epidemia de polinosis son aproximadamente

— Árboles julio agosto

— Gramíneas noviembre diciembre

- *Compuestas* febrero marzo
- *Amarantaceas* febrero marzo
- *Quenopodiaceas* febrero marzo

En las ciudades situadas en las cercanías de los grandes ríos que condicionan gran humedad ambiente hay endemias de alergia por hongos aéreos y parasitantes. Los que más frecuentemente producen alergia respiratoria son los esporos de

- *Aspergillus spp*
- *Alternaria spp*
- *Penicillium spp*
- *Hormodendrum spp*
- *Mucor spp*
- *Rhizopus spp*

De los hongos parasitantes los que mayor número de casos de alergia provocan son

- *Candida albicans*
- *Trichophyton spp*
- *Epidermophyton spp*
- *Microsporium spp*

La ganadería fuente de riqueza en las zonas de llanura crea frecuentes problemas de rinitis y asma alérgicos por epitelios de vacunos y equinos principalmente. La población de ciudades no acostumbra convivir con perros y gatos de ahí que no haya encontrado una frecuencia digna de ser mencionada.

De los alérgenos inhalantes domésticos el que mayor número de enfermos causa es el *polvo de casa*. Su frecuencia es extraordinaria. Hay muchos enfermos por *plumas de aves* pero su utilización como relleno de almohadas y acolchados no es tan frecuente como en otros países de ahí que no constituya un problema numérico importante. Los rellenos se hacen frecuentemente con *paja* y *lana* a pesar de lo cual no hay gran cantidad de enfermos causados por estas sustancias lo mismo puedo decir de *algodón* y *seda*. Hay zonas del país donde se cosecha algodón y otras muy extensas en donde se cría ganado lanar y hay importantes fábricas de industrialización de la lana y el algodón pero no hay estadísticas suficientes sobre número de enfermos alérgicos como consecuencia de esas actividades.

El país ha comenzado a industrializarse intensamente en los últimos años lo que ha hecho aumentar el número de enfermos por alergia ocupacional e industrial del tipo respiratorio y cutáneo. La inexistencia de estadísticas hechas por alergistas o médicos del trabajo con experiencia hace imposible una valoración numérica que destaque la importancia del problema que considero grande y creciente.

No hay información numérica suficiente sobre alergia por insectos como alérgenos inhalante. Hay poca casuística sobre alergia por picadura de abejas, hormigas y mosquitos.

No hay problema de *rhizotoxicodendrum* aunque hay plantas de acción parecida.

Es muy frecuente alergia alimenticia por

- harina de trigo
- leche de vaca
- huevo de gallina

- papa
 - naranja
- Es muy frecuente alergia bacteriana por
- *Staphylococcus aureus*
 - *Streptococcus pyogenes*
 - *Escherichia coli*
 - *Salmonellas*
 - *Hemophilus influenzae*
 - *Klebsiella pneumoniae*

No hay síndromes alérgicos típicos de la Argentina. Las características clínicas, los alérgenos culpables, los sexos y edades de las personas afectadas no presentan diferencias dignas de ser tenidas en cuenta con respecto a las descripciones hechas en otros países. No hay estadísticas suficientes para poder informar sobre cantidad de enfermos, sexos, edades, preferencias, intensidades y orden de frecuencia de cada síndrome. Solamente puedo informar que la incidencia de alergia clínica es semejante a la de los países que cuentan con parecida configuración geográfica, flora, fauna, agricultura, ganadería, industrias y características étnicas de la población.

Los síndromes alérgicos más frecuentes y los tipos de alérgenos que los provocan son:

- Rinitis por polvo de casa, polenes, alimentos, gérmenes
- Asma por alimentos, hongos, gérmenes, drogas, polvo de casa
- Eczema por alimentos, drogas, hongos, gérmenes, cosméticos
- Toxemia por alimentos, drogas
- Urticaria por alimentos, drogas, parásitos, gérmenes
- Cefaleas por alimentos, drogas, gérmenes
- Gastropatías por alimentos, drogas
- Enteropatías por alimentos, drogas

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de las afecciones alérgicas se hace según las normas y técnicas comunes en todos los países que cuentan con alergistas experimentados. En la Argentina hay dos sistemas en general para las pruebas cutáneas: el de escarificación y el intracutáneo. Algunos utilizan el primero, pero los más utilizan el segundo. La mayor parte de los alergistas argentinos a tiempo completo o tiempo parcial han estudiado en los E E U U o son discípulos de los que allí estudiaron, de ahí que haya predominio de las técnicas norteamericanas.

Los extractos que se utilizan en los mejores servicios de alergia se fabrican con las técnicas recomendadas en los E E U U. Las concentraciones varían según los criterios de los alergistas. Personalmente y casi todos mis discípulos, entre los que se cuentan diez jefes de servicios de alergia, utilizan las pruebas intracutáneas: extractos en solución acuosa con solución Buffera fenolada al 4 p. 100 en concentraciones adecuadas y distintas para polenes, hongos, inhalantes, domésticos y alimentos. Para el polvo de habitación utilizamos el método de dilución volumétrica. Para los otros, el sistema de unidades Stall-Cooke y Coak (nitrógeno proteico y nitrógeno total).

Hacemos pruebas cutáneas con alimentos pero pocas y solamente con los mas frecuentemente ingeridos. Siempre se indican dietas de prueba. Se tiene en cuenta tanto a los alimentos con prueba cutánea positiva como a los que dieron prueba cutánea negativa.

Damos importancia a las pruebas cutáneas inmediatas y tardias con micro organismos patógenos. En alergia bacteriana damos más valor a la prueba cutánea inmediata y en alergia de infección damos más valor a la prueba cutánea tardia.

No hacemos «tests» de rutina. Seleccionamos. Solamente hacemos pruebas cutáneas para confirmar las sospechas surgidas de un exhaustivo interrogatorio hecho por medicos alergistas y no por enfermeros o ayudantes. Las pruebas cutaneas sirven para confirmar un diagnóstico sospechado y valorar la probable intensidad de sensibilización así como para iniciar el tratamiento de hiposensibilización. Las pruebas clinicas de reexposición se hacen cuando son necesarias.

Hay en la Argentina alergistas que hacen «tests» de rutina y tambien hay quienes dan la máxima importancia a las pruebas cutaneas con alimentos.

Las pruebas cutáneas de «parches» son utilizados para los casos en que se sospechan eczema o dermatitis por contacto. Los medicos de fabrica han comenzado a utilizarla frecuentemente.

Las pruebas de transmision pasiva y otras son utilizados excepcionalmente con fines de investigación en laboratorios altamente especializados.

TRATAMIENTO

Los alergistas argentinos con buena formacion en alergia hacen el tratamiento que corresponde a cada circunstancia clinica. Se utiliza adrenalina, antihistaminicos y corticoides para el tratamiento sintomático.

Para el tratamiento profilactico se aconseja evitar la respiración, ingestión o contacto con el alérgeno causal y si esto no es posible la desensibilización específica con la técnica correcta de dosis e intervalo adecuados por la vía subcutánea en caso de polinosis, hongos inhalantes y germenos. Para polinosis se prefiere en general el tratamiento pre estacional y el co estacional. La exclusion de alimentos alergicos se hace por largos meses en forma absoluta. El tratamiento con suspensiones de germenos muertos se hace por largos meses en forma continuada.

Con Martorelli utilizo desde hace años para los enfermos de polinosis que viven lejos de centros urbanos el tratamiento por vía per lingual con buen resultado. Intentamos así resolver el problema de los tratamientos con extractos de pólene en zona rurales en las que no hay medicos con idoneidad suficiente en alergia.

ALERGISTAS Y SU FORMACIÓN

No hay estadística en la Argentina sobre numero de medicos especializados en alergia, bien sea a tiempo completo o parcial, tampoco es posible informar sobre relacion con el numero total de medicos.

Hay alergistas en las grandes ciudades solamente. Las ciudades que no son capitales de provincia solo excepcionalmente tienen alergistas.

Tengo referencias de alergistas a tiempo completo en solamente 5 ciudades de las que la menor tiene aproximadamente 300 000 habitantes. En ellas hay solamente de 1 a 3 alergistas a tiempo completo. Hay muchos médicos que atienden enfermos alérgicos pero no son alergistas y no han recibido entrenamiento adecuado. Es imposible calcular su número. El fracaso de sus tratamientos implica gran descrédito para la especialidad. En la ciudad de Buenos Aires hay aproximadamente quince alergistas a tiempo completo para una población de más de cinco millones de habitantes. Hay muchos a tiempo parcial pero es imposible precisar cuántos y muchos más que hacen tratamientos denominados anti alérgicos sin que en realidad lo sean. Se limitan a tratamientos inespecíficos.

Hay en la Argentina dos sociedades de alergia con carácter nacional. No hay sociedades regionales. El número de médicos asociados no llegan a cien en cada una de ellas. La mayoría son alergistas a tiempo parcial. Las reuniones científicas son anuales o mensuales según el número de comunicaciones científicas las que en general son pocas.

Una de las sociedades ha realizado Jornadas de Alergia y la otra «Congresos de Alergia». Algunos médicos pertenecen a las dos sociedades pero la mayoría pertenece solamente a una u otra. Las actividades de una y otra sociedad son totalmente independientes.

No existe obligación universitaria para los estudiantes de medicina de seguir cursos sobre alergia. En algunas universidades en los últimos años se dan conferencias y demostraciones prácticas con asistencia obligatoria. Se hacen en servicios de alergia en hospitales. El tiempo que se utiliza es de pocas horas para cada estudiante.

Se dictan cursos para médicos en el Departamento de Graduados de la Facultad de Medicina de Buenos Aires desde hace quince años sobre alergia clínica y polinosis. No son obligatorios constan de 15 a 20 horas de enseñanza teórica y práctica en un servicio de alergia por las mañanas. Se da certificado de asistencia pero no título de Alergista. No se toma examen de competencia. Hace pocos meses en las Universidades de la Plata, Córdoba y Rosario se han iniciado actividades semejantes. En el Curso de Fisiopatología de la Nutrición para médicos dietólogos y dietistas hay dos Bolillas sobre alergia. En Buenos Aires otros alergistas han dictado también cursos para graduados sobre alergia clínica. En los programas de materias clínicas y de higiene para estudiantes de medicina hay temas de alergia de enseñanza teórica.

Puede inscribirse en los cursos de graduados cualquier médico que presente su título habilitante y pague el derecho arancelario. Debe concurrir al 80 p. 100 de las clases teóricas y prácticas.

El público de las grandes ciudades está tomando actualmente una actitud comprensiva y coopera en el esfuerzo de los alergistas. Se han creado servicios de alergia en los más importantes hospitales de la ciudad de Buenos Aires y de las capitales de las provincias. El público busca ahora al alergista sin necesidad de que se lo aconseje su médico de cabecera.

Es lástima que el público siga creyendo que solamente es alérgico el que estornuda. La ilustración popular sobre alergia es muy elemental y se limita a la rinitis alérgica en su casi totalidad. Muchos médicos toman una actitud escéptica y pesimista con respecto a la alergia. Peor aun escriben sobre alergia sin saber lo que es.

médicos y más aun, profanos creen que lo más importante en alergia es hacer «tests» cutáneos. Se quejan de que los tratamientos son muy prolongados y costosos y que los resultados no compensan los costos de tiempo y dinero.

PROBLEMAS

Los problemas de orden médico que la alergia plantea en la Argentina son de índole asistencial, educacional y preventiva. Hay pocos especialistas a tiempo total o parcial. Hay muchos que hacen tratamientos sin suficiente experiencia. Hay pocos establecimientos especializados en el diagnóstico y tratamiento específicos. Hay confusión y pesimismo en los médicos pediatras clínicos y de especialidades sobre las ventajas de la investigación de alérgenos y el tratamiento específico. Hace falta una adecuada educación sanitaria de las poblaciones y una enseñanza universitaria más intensa a los estudiantes de medicina así como mayor número de cursos en los departamentos de graduados de las Facultades de Medicina del país. Se necesita urgentemente una extensa y permanente campaña de medicina preventiva haciendo énfasis en la solución correcta de los síndromes alérgicos mínimos en los exámenes en salud y periódicos que se realizan en los centros de salud, hospitales, maternidades, dispensarios, etc.

La medicina rural en la Argentina necesita una organización adecuada. Son prácticamente inexistentes en el país médicos rurales con un mínimo de experiencia en tratamientos específicos de alergia y manejo de extractos alérgicos. Solamente saben hacerlos pocos médicos en pocas grandes ciudades. Poblaciones de más de 100 000 habitantes no tienen ni un solo médico con alguna experiencia en la práctica de alergia.

Hasta que no haya un cuerpo médico suficientemente entrenado en alergia clínica no tendremos estadísticas dignas de ser tomadas en cuenta. Es por eso que en este trabajo no doy información estadística. No la hay.

Con excepción de unos pocos servicios de alergia en las grandes ciudades no se hace profilaxis de la alergia. La inmensa mayoría de los enfermos recibe tratamiento sistemático no específico. Los antihistamínicos y los corticoides son ampliamente utilizados así como los antibióticos además de la vieja medicación: adrenalina, calcio, aminofilina, vacunas, etc.

RESUMEN

La República Argentina tiene una población de 20 000 000 de habitantes aproximadamente en una superficie de 2 800 000 km². Hay toda clase de climas: altas montañas, llanura, desierto y costas marítimas. Hay grandes ríos navegables. Hay zona sub tropical, templada, fría y polar. Las plantas más alergógenas son: *lolium multiflorum*, *poa annua*, *cynodon dactylon*, *ambrosia tenuifolia*, *chenopodium* spp., *kochia scoparia*, *salsola kali* (var), *tragus amaranthus quitensis*, *acer negundo*, *platanus occidentalis* y *celtis spinosa*. Los meses del año con epidemias de polinosis son julio y agosto.

(árboles) noviembre y diciembre (gramíneas) febrero y marzo (compuestas amarantáceas y chenopodiáceas)

Hay también epidemias y epidemias por hongos anemófilos *Aspergillus alternaria penicillium hormodendron mucor y rhizopus*

Hay gran cantidad de enfermos por polvo de casa plumas de aves epitelios de mamíferos drogas y alimentos (harina de trigo leche de vaca huevo de gallina papa citrus)

Es muy frecuente la alergia bacteriana y de infección

No hay síndromes alérgicos típicos de la Argentina No hay estadísticas suficientes para informar sobre cantidad de enfermos y orden de frecuencia de cada síndrome Puede sin embargo considerarse que la incidencia de alergia clínica es semejante a la de los países que cuentan con parecida configuración geográfica flora fauna agricultura ganadería industrias y características étnicas de la población El diagnóstico y el tratamiento son realizado con las técnicas comunes a otros países Los alergistas con experiencia prefieren el método de prueba cutánea intradérmica y el tratamiento específico El tratamiento sintomático es sin embargo el único que utilizan gran cantidad de médicos sin suficiente formación en alergia Hay pocos alergistas y pocos que enseñen alergia, en relación con la población del país

Los problemas más importantes que la alergia plantea en la Argentina son de índole asistencial educacional y preventiva Hay confusión y pesimismo entre los médicos como consecuencia de haber fracasado al intentar hacer tratamiento mediante extractos alérgicos sin suficientes conocimientos técnicos Muy lentamente el público va formando opinión adecuada sobre alergia Hacen falta intensas campañas de educación sanitaria La medicina rural en lo referente a alergia carece de centros de alergia adecuados Los pocos servicios de alergia del país están en las grandes ciudades y son insuficientes para las necesidades de las poblaciones

RÉSUMÉ

La République Argentine a une population de 20 000 000 d'habitants et une superficie de 2 800 000 kilomètres carrés On y rencontre toutes sortes de climats et de contrées des hautes montagnes des plaines des régions désertiques et des côtes maritimes Il y a de grands fleuves navigables On trouve des zones subtropicales froides et polaires

Les plantes allergéniques y sont le *Lolium multiflorum* le *Poa annua* le *Cynodon dactylon* l'*Ambrosia tenuifolia* le *Chenopodium* spp la *Kochia scoparia* la *Salsola Kali* (var) le *Tragus* l'*Amaranthus quitensis* l'*Acer negundo* le *Platanus occidentalis* et le *Celtis spinosa*

Les mois de l'année pendant lesquels se produisent les épidémies de pollinoses sont juillet et août (arbres) novembre et décembre (graminées) février et mars (Composées Amarantacées Chenopodiacees) On observe aussi des épidémies et des endémies causées par les moisissures *Aspergillus Alternaria Penicillium Hormodendron Mucor et Rhizopus*

Il y a beaucoup de cas d'allergie respiratoire imputables à la poussière domestique aux plumes d'oiseaux aux phanères de mammifères aux médicaments et aux aliments (farine de blé lait de vache œufs patates agrumes)

L'allergie d'origine infectieuse et bactérienne est très fréquente. Il n'y a pas de syndromes particuliers à l'Argentine. On peut dire sans hésitation que les incidences de l'allergie clinique sont les mêmes que celles des autres pays où se rencontrent une même configuration géographique, une même flore, une même faune, une même agriculture et un même élevage des industries et des caractéristiques semblables.

Les méthodes de diagnostic et de traitement sont celles couramment employées dans les autres pays.

Les allergologues expérimentés préfèrent la méthode des tests cutanés intra-dermiques et les traitements spécifiques.

Cependant le traitement symptomatique est le seul utilisé par de nombreux médecins qui manquent de formation allergologique suffisante. Il y a peu d'allergologues en Argentine par rapport au nombre des habitants et peu d'entre eux enseignent l'allergologie.

Les problèmes que pose l'allergie en Argentine sont d'un ordre thérapeutique, éducatif et préventif. Il règne une certaine confusion et un certain pessimisme parmi les médecins par suite de l'échec des traitements à base d'extraits allergènes employés par des praticiens ne possédant pas les connaissances techniques nécessaires.

Très lentement le public se forme une opinion juste sur l'allergie. Le manque de campagne de propagande sanitaire se fait sentir. Les médecins ruraux qui s'intéressent à l'allergologie manquent de centres allergologiques appropriés.

Les peu nombreux services d'allergologie existants se trouvent dans les grandes villes et sont insuffisants pour les besoins de la population.

SUMMARY

The Republic of Argentina has a population of 20 000 000 inhabitants and a surface of 2 800 000 square kilometers. There are various climates and various types of countries: high mountains, plains, deserts and sea coasts. There are large navigable rivers, sub-tropical, cold and polar zones.

Local allergenic plants are: *Lolium multiflorum*, *Poa annua*, *Cynodon Dactylon*, *Ambrosia tenuifolia* (Ragweed), *Chenopodium*, *Kochia scoparia*, *Salicaria*, *Kali* (var.), *Tragus*, *Amaranthus quitensis*, *Acer Negundo*, *Platanus occidentalis* and the *Celtis spinosa*.

The months during which epidemical pollinosis occurs are July and August (Tree pollen), November and December (grasses), February and March (Compositae, Amarantaceae, Chenopodiaceae).

Endemical and epidemical allergic diseases due to the following moulds also occur: *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Hormodendrum*, *Mucor* and *Rhizopus*.

Many allergic disturbances are caused by house dust, feathers, hair and dander, drugs and foods (wheat flour, cow milk, eggs, sweet potatoes, citrus fruits).

Allergy caused by microbial and infectious agents is very often met with. There are no typical syndromes in Argentina.

The clinical incidence of allergy is the same as in other countries where

similar conditions prevail geographical flora fauna agricultural cattle breeding and industries

Diagnose and treatment processes are the same as those usually employed in other countries

Trained allergologists prefer the intradermic testing process and the specific treatments Nevertheless a great number of physicians lacking sufficient allergological training only employ the symptomatic treatment method

Allergologists are scarce in Argentina when compared to the number of its inhabitants and few ones teach allergology

Allergic problems in Argentina are therapeutical educational and preventive ones

A certain confusion and pessimism are felt among physicians towards allergy they are the consequence of failures of treatments with allergenic extracts employed by physicians lacking the necessary technical training Very slowly the public is gaining a better knowledge of allergic questions We suffer from the lack of actively conducted sanitary propaganda campaigns Countrydoctors interested in allergy have no available specialized centers

The few existing allergological departments are only found in larger cities and cannot meet with populations requirements

ZUSAMMENFASSUNG

Die Republik Argentinien besitzt eine Bevölkerung von 20 Millionen und umfasst eine Gesamtoberfläche von 2 800 000 Quadratkilometer Man trifft hier alle möglichen Klima- und Landschaftsarten hohe Gebirge Ebenen Wüstengegenden Küstenlandstriche Es gibt grosse schiffbare Flüsse Man trifft hier subtropische kalte und polare Klimazonen vor

Allergenpflanzen sind *Lolium multiflorum* *Poa annua* *Cynodon dactylon* *Ambrosia tenuifolia* *Chenopodium* spp *Kochia scoparia* *Tragus* *Amaranthus quantensis* *Acer negundo* *Platanus occidentalis* und *Celtis spinosa*

Die Monate in denen Pollinose Epidemien auftreten Juli und August (Arbus) November und Dezember (Gräser) Februar und März (Compositae) *Amarantaceae* und *Quenopodiaceae*) Epidemien und Endemien durch Pilze verursacht *Aspergillus* *Alternaria* *Penicillium* *Hormodendron* *Mucor* und *Rhizopus*

Es gibt viele Krankheitsfälle die auf folgende Ursachen zurückzuführen sind der hausliche Staub Logelfedern Säugetierepithelien Medikamente und Nahrungsmittel (Weizenmehl Kuhmilch Hühnererter Patate Citrusfruchte)

Eine durch Infektionen und Bakterien verursachte Allergie kommt sehr häufig vor Es gibt für Argentinien keine speziellen Syndrome Man kann mit gutem Gewissen behaupten dass die Merkmale der klinischen Allergie mit denen in jenen Ländern übereinstimmen die eine gleiche geographische Konfiguration die gleiche Flora dieselbe Fauna dieselbe Art von Ackerbau und Viehzucht ähnliche Industrien und andere gemeinsame Merkmale haben

Die Methoden der Diagnostik und Behandlung stimmen mit denen in den anderen Ländern überein

Die Allergologieforscher bevorzugen den Intracutan Test und die spezifische Behandlung

Indessen wird von vielen Ärzten die keine genügende Allergie ausbildung haben : einzig und allein die symptomatische Therapie angewandt Es gibt im Verhältnis zur Einwohnerzahl nur sehr wenig Allergologen und nur sehr wenige unter ihnen halten Vorlesungen über die Allergologie

Die von der Allergie aufgeworfenen Probleme sind in Argentinien therapeutischer, erziehrischer und präventiver Natur Es besteht unter den Ärzten eine gewisse Verwirrung und auch Pessimismus hervorgerufen durch das Versagen der auf Allergenextrakten beruhenden Therapie die von Ärzten mit fehlenden technischen Kenntnissen angewendet wurde

Sehr langsam bekommt die Allgemeinheit nun eine wahre Vorstellung über die Allergie Das Fehlen von Propaganda Aktionen macht sich fühlbar bemerkbar Der sich für Allergologie interessierenden Landmedizin fehlt es an geeigneten Allergologiezentren

Die wenigen Allergologieabteilungen befinden sich in den grossen Städten und reichen für die Gesamtbevölkerung keineswegs aus

ITALIE

par

U SERAFINI et U DI NARDO

(Istituto di Patologia Medica Università di Firenze Italia)

Les travaux effectués au cours de ces dernières années dans différents pays sur l'allergie du point de vue medico social tout en n'étant pas très nombreux prouvent de façon évidente l'importance toujours plus grande de ce problème particulier.

Il faut souligner tout d'abord que ce problème toujours à l'étude peut être envisagé sous des aspects très différents et apparaît comme très complexe.

Étant donné l'étendue du sujet et le peu de temps qui nous est assigné nous nous bornerons dans cet exposé à envisager simplement certains aspects du problème cependant suffisants pour mettre en lumière particulièrement dans notre pays l'importance de l'allergie du point de vue médical et social.

Pour poser correctement les termes du problème il est avant tout nécessaire de réunir avec soin les nombreuses données statistiques présentant un intérêt social et de procéder à leur élaboration en tenant compte des connaissances actuelles sur l'aspect clinique et biologique des phénomènes allergiques.

I DONNÉES STATISTIQUES

a) *Mortalité* — Le relevé des cas de mort dus aux affections considérées comme cliniquement allergiques montre tout d'abord qu'ils représentent 12,1 % du nombre total des décès (voir Tableau I).

comme très significatif dans ce sens (bronchite chronique catarrhales tumeurs)

Dans le cadre des affections allergiques l'on remarque que les points suivants sont les plus importants : « asthme bronchique », « œdème de Quincke », « urticaire », « allergies non spécifiées ».

TABLEAU I

*Causes de mort dues à des formes morbides
sur un total de 481 911 décès — Année 1951*

| Cause | CAS DE MORT | sur le nombre total des décès |
|---------------------------|-------------|----------------------------------|
| Affections allergiques | 5 984 | 1 24 |
| Bronchite chronique | 7 055 | 1 46 |
| Cardiopathies valvulaires | 15 866 | 3 29 |
| Tumeurs | 50 773 | 10 53 |

L'on vérifiera cette affirmation par l'examen des données rapportées dans le tableau II se référant aux années 1951-1954 (*)

TABLEAU II

*Décès causes par des affections allergiques
sur un total de 481 911 cas — Années 1951-54*

| ANNÉE | ASTHME BRONCHIQUE | ŒDÈME DE QUINCKE | URTICAIRE | ECZÉMA allergique | DIVERS |
|-------|-------------------|---------------------|-----------|----------------------|---------|
| 1951 | Hommes 3 458 | 2 | 1 | 2 | 41 |
| | Femmes 2 465 | 4 | 1 | — | 10 |
| | Total 5 923 | 6 | 2 | 2 | 51 |
| 1952 | Hommes 3 558 | 2 | — | 1 | 36 (**) |
| | Femmes 2 454 | 4 | 1 | 1 | 10 (*) |
| | Total 6 012 | 6 | 1 | 2 | 46 |
| 1953 | Hommes 3 990 | 2 | — | 1 | 1 |
| | Femmes 2 854 | 3 | — | — | 7 |
| | Total 6 844 | 5 | — | 1 | 28 |
| 1954 | Hommes 2 805 | 2 | — | — | 32 |
| | Femmes 1 847 | 1 | — | — | 10 |
| | Total 4 652 | 3 | — | — | 42 |

(*) Dont 30 par favi me
() Dont 8 par favisme

Si l'on examine la proportion de la mortalité par rapport au sexe l'on verra que celle des hommes l'emporte légèrement (environ 58,7 p 100 des cas)

Au l'importance exceptionnelle prise par l'« asthme bronchique » parmi les

(*) Nous avons jugé opportun de limiter notre étude à cette période étant donné que seulement en 1951 l'on a appliqué la Classification Analytique Internationale adoptée à Paris en 1948 aux données statistiques

causes de mort dues à des affections allergiques nous avons cru bon d'évaluer en détail (voir tableau III et graphique 1) les données concernant la

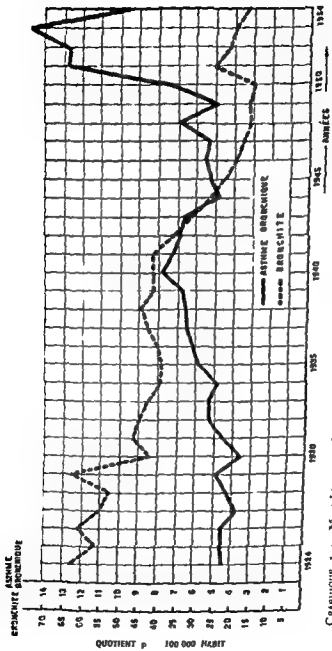
TABLEAU III

*Mortalité par asthme bronchique et par bronchite en Italie
au cours de la période 1924-1954*

| ANNÉE | POPULATION (millions) | NOMBRE TOTAL de décès par asthme bronchique | QUOTIENT pour 100 000 hab. | NOMBRE TOTAL de décès par bronchite | QUOTIENT pour 100 000 hab. |
|-------|--------------------------|---|----------------------------------|---|----------------------------------|
| 1924 | 38,7 | 1710 | 4,4 | 24 096 | 62,3 |
| 1925 | 39,1 | 1805 | 4,6 | 22 141 | 56,6 |
| 1926 | 39,4 | 1775 | 4,5 | 23 875 | 60,6 |
| 1927 | 39,8 | 1525 | 3,8 | 21 913 | 55,0 |
| 1928 | 40,1 | 1732 | 4,3 | 20 978 | 52,3 |
| 1929 | 40,3 | 1990 | 4,9 | 25 290 | 62,4 |
| 1930 | 40,9 | 1477 | 3,6 | 17 136 | 42,0 |
| 1931 | 41,1 | 1880 | 4,6 | 18 09 | 46,2 |
| 1932 | 41,6 | 2242 | 5,4 | 18 731 | 45,0 |
| 1933 | 41,9 | 2261 | 5,4 | 17 844 | 42,6 |
| 1934 | 42,2 | 2107 | 5,0 | 16 653 | 39,4 |
| 1935 | 42,6 | 459 | 3,8 | 16 484 | 38,7 |
| 1936 | 42,9 | 2673 | 6,2 | 17 151 | 40,0 |
| 1937 | 43,2 | 273 | 6,4 | 18 412 | 42,6 |
| 1938 | 43,6 | 2833 | 6,5 | 19 128 | 43,9 |
| 1939 | 44,0 | 2902 | 6,6 | 18 040 | 41,0 |
| 1940 | 44,4 | 3885 | 7,6 | 18 464 | 41,6 |
| 1941 | 44,8 | 3248 | 7,2 | 18 522 | 41,3 |
| 1942 | 45,0 | 3125 | 6,8 | 16 214 | 36,0 |
| 1943 | 44,3 | 2880 | 6,5 | 19 008 | 31,4 |
| 1944 | 44,5 | 2117 | 4,7 | 1354 | 5,5 |
| 1945 | 44,7 | 2286 | 5,1 | 9 999 | 22,3 |
| 1946 | 45,0 | 2492 | 5,5 | 8 633 | 19,2 |
| 1947 | 45,3 | 2479 | 5,4 | 865 | 17,3 |
| 1948 | 45,7 | 3054 | 6,7 | 7 198 | 15,7 |
| 1949 | 46,0 | 2191 | 4,8 | 7 127 | 15,5 |
| 1950 | 46,3 | 3443 | 7,4 | 6 722 | 14,5 |
| 1951 | 47,0 | 5923 | 12,7 | 1 612 | 24,7 |
| 1952 | 47,2 | 6012 | 12,7 | 10 173 | 21,5 |
| 1953 | 47,5 | 6884 | 14,4 | 9 335 | 9,6 |
| 1954 | 48,2 | 4652 | 9,4 | 8 139 | 6,8 |

mortalité due à l'asthme bronchique en Italie au cours des trente années 1924-1954. D'après l'examen de ces données il ressort que la mortalité imputable à cette cause n'a fait qu'augmenter dans le temps et cela soit qu'on envisage les chiffres dans un sens absolu soit par rapport à l'ensemble de la population. Le nombre des décès varie en effet entre un minimum de 1 477 cas (1930) et un maximum de 6 884 cas (1953) et le quotient pour 100 000 habitants entre 3,6 (1930) et 14,4 (1953).

La répartition des cas de décès par asthme bronchique dans les différentes régions d'Italie telle qu'elle découle de l'examen du tableau IV montre que le plus haut pourcentage est atteint dans le Frioul-Vénétie et en Ligurie.



GRAPHIQUE 1 — Mortalité par asthme bronchique et par bronchite en Italie au cours de la période 1934-54

TABLEAU IV

*Mortalité par asthme bronchique dans les différentes régions d'Italie
par rapport à l'ensemble de la population — Année 1951*

| RÉGION | POPULATION (millions) | NOMBRE DE DÉCÈS | QUOTIENT POUR 100 000 h b tant |
|-------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------------------------|
| Piemont | 3 53 | 529 | 14 9 |
| Lombardie | 6 50 | 756 | 11 6 |
| Trentin Haut Adige | 0 73 | 90 | 12 3 |
| Vallée d'Aoste | 0 37 | 13 | 3 5 |
| Vénétie | 3 85 | 504 | 13 0 |
| Frioul Vénétie Julienne | 0 93 | 160 | 17 2 |
| Ligurie | 1 57 | 276 | 13 5 |
| Emilie | 3 51 | 442 | 13 5 |
| Toscane | 3 16 | 396 | 12 5 |
| Ombrie | 0 80 | 79 | 9 8 |
| Marches | 1 34 | 212 | 15 8 |
| Lazio | 3 37 | 340 | 10 0 |
| Abruzzes | 1 60 | 234 | 14 0 |
| Campanie | 4 30 | 612 | 14 2 |
| Pouilles | 3 18 | 389 | 12 2 |
| Basilicate | 0 61 | 68 | 11 1 |
| Calabres | 1 97 | 211 | 10 7 |
| Sicile | 4 42 | 516 | 11 6 |
| Sardaigne | 1 26 | 97 | 8 4 |

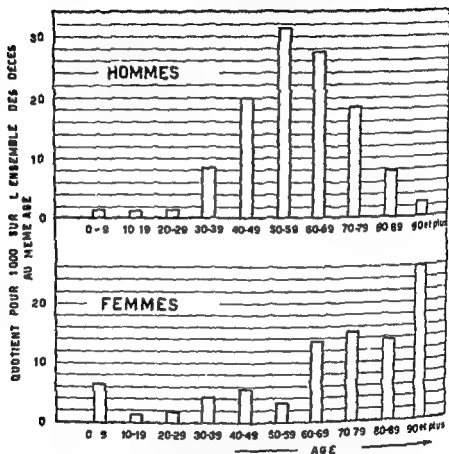
TABLEAU V

*Nombre des décès par asthme bronchique
par rapport à l'âge et au sexe — Année 1951*

| ÂGE | NOMBRE ABSOLU | QUOTIENT POUR 100 000 sur la population de même âge et du même sexe | NOMBRE DES DÉCÈS par 100 000 h b tant |
|------------|---------------|---|--|
| HOMMES | | | |
| 0-9 | 34 | 1 48 | 22 938 |
| 10-19 | 4 | 1 37 | 3 146 |
| 20-29 | 12 | 1 93 | 6 187 |
| 30-39 | 49 | 8 65 | 3 663 |
| 40-49 | 241 | 20 10 | 11 964 |
| 50-59 | 635 | 31 50 | 20 153 |
| 60-69 | 952 | 27 73 | 34 320 |
| 70-79 | 1093 | 18 48 | 59 133 |
| 80-89 | 418 | 8 00 | 52 226 |
| 90 et plus | 20 | 2 39 | 8 347 |
| FEMMES | | | |
| 0-9 | 22 | 6 32 | 3 479 |
| 10-19 | 7 | 1 52 | 4 600 |
| 20-29 | 14 | 1 98 | 7 045 |
| 30-39 | 37 | 4 22 | 8 759 |
| 40-49 | 91 | 5 84 | 15 571 |
| 50-59 | 245 | 3 24 | 75 515 |
| 60-69 | 632 | 13 36 | 46 594 |
| 70-79 | 980 | 14 97 | 65 421 |
| 80-89 | 410 | 13 78 | 29 752 |
| 90 et plus | 27 | 25 18 | 1 968 |

alors que les pourcentages les plus bas se retrouvent en Val d'Aoste et en Sardaigne

L'importance de la mortalité due à l'asthme bronchique par rapport à l'âge (pour l'année 1951 voir le tableau V) a été envisagée par nous en nous rapportant non pas à la population vivante mais au nombre de décès suivant les différents groupes d'âge. Le tableau V et le graphique 2 nous per-



GRAPHIQUE 2 — Nombre des décès par asthme bronchique par rapport à l'âge et au sexe (1951)

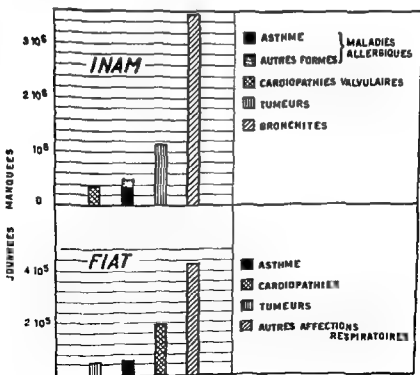
mettent d'affirmer chez les hommes un pourcentage maximum de mortalité dans la 6^e décade. Chez les femmes, au contraire, les pointes les plus élevées se rencontrent à partir de la 7^e décade.

Le total des décès reste constamment plus élevé chez les hommes que chez les femmes.

TABLEAU VI

Repartition de certaines maladies dans l'ensemble des 586,553 sujets inscrits à L I N A M (Année 1954)

| MALADIE | NOMBRE des cas | POR-CENTAGE Il 1 sujet x m, éu (5 865 553) | POR-CENTAGE ch z j ta su vi l n quement (2 859 411) | JOURNÉES d malade | DURÉE MOYENNE d l'ess stan (n de jours) |
|------------------------------|----------------|---|--|----------------------|---|
| Cardiopathies valvulaires | 11 078 | 0 19 | 0 38 | 373 603 | 33 72 |
| Tumeurs | 28 922 | 0 49 | 1 01 | 1 129 381 | 39 07 |
| Maladies allergiques | 30 761 | 0 52 | 1 07 | 491 509 | 15 98 |
| Bronchites | 269 046 | 4 59 | 9 40 | 3 542 177 | 13 17 |



GRAPHIQUE 3 — Journées de travail manquées au vu de la maladie (1954)

b) *Morbidité* — Afin d'apporter une contribution valable au difficile problème de l'importance des affections allergiques en Italie nous avons cru bon de nous servir des données fournies par un des plus importants organismes d'assistance sociale de notre pays l'« Istituto Nazionale Assistenza Malattia (INAM) ». Ces données que nous rapportons dans le tableau VI nous permettent de conclure que l'incidence des affections allergiques a été de 0,52 p. 100 pour un total de 5 865 553 d'inscrits et de 1,07 p. 100 sur l'ensemble des affections diagnostiquées chez 285 941 assistés.

Dans le tableau VI nous avons également cru opportun de comparer l'incidence des affections allergiques par rapport à celle d'autres maladies d'une importance sociale certaine. De cette comparaison il apparaît que la fréquence des affections allergiques est plus grande que celle des cardiopathies valvulaires ou des tumeurs malignes. Plus des deux tiers des malades frappés d'affections allergiques souffraient d'asthmes bronchiques.

c) *Pertes économiques et sociales* — Nous avons envisagé cet autre aspect du problème en notant d'une part le nombre de journées de travail manquées par les différentes catégories de travailleurs (*) et d'autre part celui des hospitalisations dans des établissements publics ou privés (**).

TABLEAU VII

*Journées de travail manquées suivant la maladie
(INAM — Année 1954)*

| MALADIE | JOURNÉES MANQUÉES | PORCENTAGE DE CHAQUE MALADIE pour l'ensemble des 46 630 000 journées de travail manquées |
|--|-------------------|--|
| Maladies allergiques | | |
| — asthme bronchique | 333 263 | 0,71 |
| — autres formes | 158 246 | 0,34 |
| — total | 491 509 | 1,05 |
| Cardiopathies valvulaires | 373 609 | 0,80 |
| Tumeurs | 1 127 881 | 2,42 |
| Bronchites | 3 542 177 | 7,59 |
| <i>Idem — Usines Fiat — Année 1955</i> | | |
| (pour 2 129 8 journées de travail manquées au total) | | |
| Asthme bronchique | 5 397 | 2,43 |
| Cardiopathies | 19 408 | 8,77 |
| Tumeurs | 5 111 | 2,30 |
| Bronchites et autres affections respiratoires | 43 589 | 20,80 |

(*) « Istituto Nazionale Assistenza Malattia (INAM) et Fiat (seu auto mobile) »

(**) Ces données sont celles publiées par l'Istituto Centrale di Statistica

Journées de travail manquées — L'examen du tableau VII et du graphique n° 3 fait clairement apparaître l'importance que revêt l'asthme bronchique considéré comme cause d'absence du travail même en le considérant par rapport à d'autres maladies.

Un aspect particulier de ce problème consiste dans la fréquence de ces formes morbides dans les différentes catégories professionnelles.

Le tableau VIII prouve que l'incidence de l'asthme bronchique est plus

TABLEAU VIII

Fréquence des cas d'asthme bronchique dans différentes catégories de travailleurs (I N A M — Année 1954)

| CATÉGORIE | N° DES TRAVAILLEURS | N° DES CAS D'ASTHME BRONCHIQUE | Pourcentage |
|--------------|---------------------|--------------------------------|-------------|
| Industrie | 3 364 419 | 14 489 | 0,43 |
| Commerce | 528 862 | 1 625 | 0,30 |
| Agr. culture | 1 972 272 | 4 771 | 0,24 |

TABLEAU IX

Fréquence des cas d'asthme bronchique chez des travailleurs repartis suivant les catégories professionnelles (I N A M — Année 1954)

| CATÉGORIE | N° DE OUVRIERS | MEILLEUR CAS D'ASTHME BRONCHIQUE | FRÉQUENCE POUR 1 000 OUVRIERS |
|---|----------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Ports | 8 368 | 118 | 14,1 |
| Industries chimiques | 147 597 | 828 | 5,6 |
| Industries du verre | 37 752 | 210 | 5,5 |
| Vins | 44 547 | 245 | 5,4 |
| Textiles | 81 086 | 984 | 5,4 |
| Textiles synthétiques | 21 104 | 07 | 3,0 |
| Industries agricoles d'alimentation | 69 169 | 340 | 4,1 |
| Ouvriers des transports | 61 553 | 302 | 4,1 |
| Bâtiment | 840 563 | 3 963 | 4,7 |
| Tanneries | 18 746 | 85 | 4,5 |
| Céramique | 28 612 | 126 | 4,4 |
| Carrières | 58 799 | 250 | 4,2 |
| Industries mécaniques et métallurgiques | 663 593 | 2 755 | 4,1 |
| Lin chanvre jute | 30 275 | 113 | 2,7 |
| Papier | 48 971 | 176 | 3 |
| Laine | 92 676 | 317 | 2,4 |
| Soie | 56 056 | 192 | 2,4 |
| Transports automobiles | 47 293 | 151 | 2,1 |
| Bois | 157 308 | 463 | 2,1 |
| Chaussures et cuir | 64 485 | 186 | 2,1 |
| Typographie | 46 487 | 121 | 2,1 |
| Matériaux plastiques | 15 081 | 34 | 2,2 |

TABLEAU VI
*Nombre des malades hospitalisés dans des hôpitaux
 et dans des établissements privés répartis suivant la durée de l'hospitalisation (Année 1954)*

| CAUSÉ DE L'HOSPITALISATION | JOURNÉES D'HOSPITALISATION | | | | | | | | | Total |
|----------------------------|----------------------------|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|-------|
| | 1-4 | 5-7 | 8-10 | 11-15 | 16-20 | 21-30 | 31-60 | 61-90 | Pl. s. | |
| Pollinose | 9 | 17 | 14 | 6 | 6 | 5 | 6 | 1 | 216 | 65 |
| Asthme bronchique | 365 | 470 | 719 | 1010 | 810 | 1158 | 1071 | 273 | | 6107 |
| OEdème de Quincke | 40 | 21 | 30 | 33 | 22 | 13 | 15 | 3 | | 177 |
| Urticaire | 105 | 118 | 96 | 47 | 26 | 35 | 27 | 4 | | 453 |
| Eczéma allergique | 17 | 52 | 92 | 113 | 71 | 77 | 75 | 7 | | 509 |
| Autres formes | 104 | 117 | 123 | 77 | 49 | 57 | 36 | 3 | | 575 |
| | | | | | | | | | Total des journées | 7 886 |

insuffisance cardiaque (voir Lenegre et coll 1950) (décompensation ventriculaire droite aigue ou chronique) ou d'une *reaction anormale aux médicaments* pouvant être mise en rapport soit avec l'action toxique de certains d'entre eux (morphine Jimenez Diaz Feinberg Unger Serafini etc sympathicomimétiques Hamburger et coll Blamoutier et Claude etc) soit avec les réactions anaphylactiques qu'ils peuvent engendrer et qui peuvent amener plus ou moins rapidement une issue fatale (nous rappelons à ce sujet le choc anaphylactique provoqué par la pénicilline le sérum Iode LACTH etc)

Il faut à notre avis assigner une place particulière à cette sensibilité aux médicaments bien souvent sous estimée ou méconnue étant donné que souvent elle peut devenir un des facteurs responsables de l'augmentation de la mortalité par asthme bronchique que l'on rencontre à l'heure actuelle. À cet égard il faut également tenir présent que les traitements avec des dérivés synthétiques de la cortisone surtout s'ils sont prolongés peuvent entraîner chez l'asthmatique des complications liées non seulement à l'hypercorticisme mais aussi à un blocage de la cortico surrénale avec ses graves conséquences surtout au moment où le traitement est arrêté (syndrome de suspension). Exception faite du rôle favorisant de certains médicaments il nous semble d'après des observations personnelles qu'il existe des cas où *indépendamment de l'administration de médicaments* la maladie présente une allure particulièrement grave aboutissant en peu de temps à la mort.

Dans une recherche que nous avons effectuée dans la littérature sur des cas d'asthme mortels et soumis à un contrôle anatomo pathologique (Rackemann Hamburger et Dubois de Montreynaud Walton et coll Bullen Williams Houston et coll Westermeyer et coll etc) nous avons essayé de préciser le nombre des sujets dont la maladie a présenté une issue fatale rapide en considérant comme telle une mort qui s'est vérifiée dans un maximum de deux ans après le début de l'affection. Dans ce sens sur 57 cas d'asthme à issue fatale nous avons relevé que 17 présentaient cette évolution (pour ce qui concerne l'âge il faut remarquer que si la plupart des malades étaient âgés de quarante à soixante ans d'autres avaient des âges très divers comme le soulignent aussi Williams et Bullen).

Nous désirons attirer l'attention des chercheurs sur le fait que l'asthme bronchique qui parfois présente dès le début une symptomatologie grave qui répond peu aux thérapies courantes et qui mène à une issue rapidement mortelle (indépendamment du moins en apparence d'autres facteurs étiologiques ou de complications) manifeste un caractère particulier de « malignité ». Plus exactement les malades dont l'asthme prend cette allure très différente de celle que présente habituellement la maladie peuvent être considérés comme atteints d'une forme d'asthme particulier et que l'on peut d'un point de vue clinique définir comme *forme à évolution maligne* (ou asthme malin).

Nous nous rendons par ailleurs compte que pour pouvoir parler avec certitude d'une forme clinique tout à fait différenciée il faudrait pouvoir l'étayer sur des bases anatomo pathologiques ou alors sur un mécanisme étiopathogénique que nous sommes actuellement dans l'impossibilité de fournir.

Tout en fais... mallement d'une forme à évolution maligne...

ne pouvons en parler que sous l'aspect des observations cliniques et pour mieux préciser l'idée plus générale qui se trouve exprimée dans les locutions « asthme grave » « asthme mortel » « asthme compliqué » nous pensons qu'il est utile d'envisager le problème et de le mettre également en discussion dans le but de susciter des recherches tendant à mettre en lumière les causes qui interviennent pour provoquer cette « malignité ». Ce ■ est que sur la base de ces recherches qui doivent être conduites dans différentes directions et en tenant compte du terrain individuel (importance des alterations éventuelles du système neurovégétatif de troubles endocriniens disharmonies de la surrenale — d'après Lunedei) des conditions individuelles du système respiratoire et cardio vasculaire ■ d'éventuelles autres causes d'issue fatale (en particulier la périartérite noue ■ rencontrée bien que rarement par Harkavy Rackemann Turiaf malignisation angio mesenchymateuse Junenez Diaz et Arjona) qu'il est possible que l'on parvienne à séparer une « forme à évolution maligne » avec tous les caractères d'une affection clinique autonome

L'étude de la *morbidity des affections allergiques* en Italie met en évidence en premier lieu leur grande diffusion. Les chiffres rapportés plus haut (0 52 p 100 et 1 07 p 100 voir tableaux) sont comparables à ceux rapportés dans les statistiques d'auteurs d'autres pays (0 5 p 100 pour les allergopathies Rackemann 0 5 p 100 pour l'asthme Derbes) et apparaissent comme supérieurs à ceux rapportés pour les cardiopathies valvulaires et les tumeurs malignes

En ce qui concerne le problème fort complexe des causes de la morbidité sans entrer dans le domaine des facteurs individuels (constitution facteurs héréditaires âge sexe) qui ne diffèrent pas en Italie des autres pays il nous semble opportun d'appeler l'attention même brièvement sur les facteurs qui déterminent avec le plus de fréquence des manifestations d'ordre allergique en Italie

Dans un groupe de 10 941 sujets allergiques examinés par nous (entre l'année 1931 et l'année 1955) nous avons rencontré une réponse positive aux réactions cutanées (*) par différents allergènes particulièrement par inhalation dans 5 565 cas (51 p 100 des cas). Parmi les malades qui ont présenté une réaction cutanée positive 2 219 (39 p 100) présentaient cette cuti positivité vis à vis de pollens isolés ou associés à d'autres allergènes. Il est peut-être bon de rappeler qu'en Italie les causes les plus fréquentes de pollinose sont dues à des Graminées des Urticacées et des Composées. Pour ce qui concerne l'espèce une sensibilisation très fréquente est celle à la *Parietaria officinalis* (Urticacées) (Frugoni et Serafini). Étant donnée sa forte diffusion cet allergène prend dans notre pays une importance particulière vu qu'il n'est pas fréquemment signalé dans d'autres pays méditerranéens (en Espagne Alemany Vall en France Panzani Charpin)

En dehors des pollens l'on rencontre des sensibilisations à d'autres allergènes par inhalation (Frugoni et Serafini)

Quant aux spores fongiques il faut rappeler ■ les recherches récentes et très étendues de Volterrani et Tosco. Ces auteurs qui ont étudié la répara-

(*) La méthode que nous avons employée habituellement est celle par scarification intégrée par la méthode intradermique

tation dans l'atmosphère d' - - - - - de T - - - - -
 remarqué que 10 p 100
 présentaient une réaction

fungiques dans l'ordre de fréquence suivant : *Epitoccum purpurascens*
Penicillium expansum *Alternaria tenuis* *Cladosporium herbarum* *Botrytis*
cinerea *Mucor Mucedo* *Aspergillus fumigatus* *Rhodotorula glutinis* etc

D'un point de vue professionnel on peut faire état de certains cas particuliers. On a constaté des syndromes cliniques imputables au ver à soie (avec des réactions cutanées et transfert passif (P_h) positifs chez des ouvriers travaillant dans des établissements où l'on emploie le ver à soie (Marconi et coll.) de l'asthme bronchique chez des individus affectés au travail du ricin (Berto et Bassi Sangiorgi) des manifestations allergiques variées (avec des réactions cutanées positives) ont été constatées chez des ouvriers travaillant dans une fabrique de pénicilline (Maffei et Napolitano). Les dermatites par contact d'origine professionnelle ont été par contre plus fréquemment signalées (streptomycine dérivés de la phénothiazine etc)

III CONCLUSIONS

Les données statistiques que nous avons rapportées dans la première partie de cet exposé et en particulier la mortalité élevée leur caractère relativement fréquent et le dommage ainsi cause à la vie économique collective justifient elles un intérêt social pour ce genre d'affections ? Certainement pas puisque si l'on ne se basait que sur ces données le chapitre des maladies sociales finirait par s'accroître démesurément (en effet les pneumonies et d'autres formes morbides rentreraient automatiquement dans ce groupe)

Les caractères qui autorisent cependant à classer les affections allergiques parmi les maladies sociales peuvent se résumer dans les points suivants qui mettent en lumière d'une part les conséquences nuisibles de ces affections pour la collectivité et d'autre part les possibilités d'une prophylaxie qui étant donné le genre des maladies peut être exercée avec profit

1° Les affections allergiques et en particulier l'asthme bronchique diminuent considérablement la capacité de travail et la productivité des individus au point que bien souvent ceux-ci sont réduits à un état de véritable invalidité

2° Ces maladies ont une répercussion sur la démographie d'une nation pour la double raison qu'elles peuvent raccourcir la durée moyenne de la vie de ces malades et qu'elles réduisent les possibilités de se marier et de mettre au monde des enfants bien portants

3° Les caractéristiques de ces manifestations morbides permettent d'intervenir en temps utile par différentes mesures capables de les enrayer. Il est possible d'exercer une action préventive non seulement sur les facteurs héréditaires (prophylaxie eugénétique) mais également sur les facteurs « d'exposition » en évitant que ces sujets entrent en contact avec des allergènes particuliers ce qui entraînerait une plus grande possibilité de sensibilisation

C'est également à la prophylaxie qu'il revient de rééduquer les asthmatiques par différents moyens à savoir un traitement médical approprié

l'hospitalisation du malade dans une clinique spécialisée : l'orientation de ce malade vers une activité sédentaire ou tout au moins proportionnée aux capacités réelles des différents cas

4° Les formes déclarées de ces affections peuvent être utilement combattues par le *diagnostic precoce* et par une *therapie adequate*

Il serait bon de confier les mesures prophylactiques le diagnostic précoce et la thérapie à des cliniques des centres hospitaliers ou des services spécialisés lesquels pourvoient d'autre part à faire de l'éducation professionnelle (cours de spécialisation vulgarisation etc)

Si l'on tient compte des arguments que nous avons énumérés le problème des affections allergiques s'avère comme du plus haut intérêt social et doit faire l'objet de l'attention non seulement des chercheurs mais également des autorités et des organisations chargées de veiller sur la santé publique

Il existe en Italie dans toutes les grandes villes des centres d'allergie spécialisés non seulement auprès des hôpitaux mais dans les cliniques privées où il est possible de faire faire le diagnostic et de se soumettre aux traitements desensibilisants spécifiques d'après les techniques habituelles

L'importance du problème de l'allergie n'échappe pas à l'opinion publique italienne comme cela est prouvé par le développement de la « Società di Allergologia » qui a dans « *Folia Allergologica* » son organe officiel. Bien qu'un véritable enseignement d'allergologie reconnu par l'État n'existe pas encore dans de nombreuses Universités des spécialistes font des cours sur ce sujet

Il y a donc en Italie des organismes pour le traitement préventif et pour le traitement thérapeutique des affections allergiques. Si il est vrai qu'à l'heure actuelle ils ne sont pas encore très efficaces il est également vrai que dans un plan de lutte contre les affections allergiques l'on doit s'employer à les valoriser à les compléter de façon à les mettre au service de tous les malades

Le problème social des affections allergiques pour être résolu demande encore un travail considérable et qui doit être effectué avec l'aide des organisations d'État des organisations sociales et privées

Pour conclure nous pouvons affirmer qu'il s'agit là d'un très grave problème qui pour ses repercussions sur la vie des peuples demande à être affronté d'urgence et qui avec le concours des organisations nationales et internationales spécialement qualifiées pourra très heureusement s'acheminer vers sa solution

RÉSUMÉ

Dans cet exposé les auteurs examinent tout d'abord les données statistiques relatives à la mortalité à la morbidité et aux charges économiques et sociales dues aux affections allergiques. Dans le nombre total de décès la mortalité due aux affections allergiques représente 1/24 p. 100 la cause principale étant l'asthme bronchique (le quotient varie entre 3/6 et 14/4 pour 100 000 habitants). Parmi les autres maladies allergiques les auteurs

signalent le favisme (38 cas mortels en 1952). Les affections allergiques interviennent pour 0,52 p. 100 chez 5 865 553 sujets examinés et pour 1,07 p. 100 chez 2 859 414 sujets atteints de maladies diverses. Le montant des pertes de travail a été calculé sur la base des journées de travail manquées ainsi que sur le nombre de malades hospitalisés dans les établissements publics et privés.

D'après des observations personnelles et aussi sur la base des données recueillies dans la littérature, il existe des formes d'asthme bronchique qui présentent dès le début une symptomatologie grave qui résistent aux thérapeutiques courantes et qui aboutissent rapidement à la mort (quelques mois à deux ans). Il s'agit d'une forme d'asthme particulière que les auteurs définissent comme « forme à évolution maligne » ou « asthme malin ». Cependant, il n'est pas encore possible d'affirmer, sur la base de ces observations cliniques, qu'il s'agit d'une forme clinique autonome et de nouvelles recherches sont nécessaires pour préciser les causes qui interviennent dans cette « malignité » de l'asthme.

En se référant à la morbidité des affections allergiques, les auteurs mentionnent les divers allergènes responsables des manifestations allergiques en Italie. Ils rapportent les résultats des examens pratiqués chez 10 941 allergiques (examinés entre 1931 et 1955) et chez lesquels on a vérifié une réaction cutanée positive à diverses substances et plus particulièrement à des pneumallergènes (51 p. 100 des cas), 38 p. 100 de ces derniers ont montré une réaction cutanée positive aux pollens (isolés ou associés à d'autres allergènes). Les auteurs rappellent la fréquence de l'allergie à la *Parietaria Officinalis* en Italie ainsi que certains aspects professionnels de l'allergie par inhalation. À propos de ces données statistiques, les auteurs soulignent les caractères particuliers de ces affections (prophylaxie, diagnostic précoce, thérapie) et mettent en valeur le grand intérêt social des maladies allergiques.

Les auteurs examinent enfin brièvement la situation actuelle de l'allergie en Italie du point de vue médico-social et concluent que le problème des affections allergiques mérite la plus grande attention non seulement de la part des savants, mais aussi celle des autorités et des organisations chargées de veiller au maintien de la Santé Publique.

SUMMARY

The authors present in this report statistical data concerning the mortality, morbidity and the economical and social strain due to allergic affections.

Death from allergic disease represents 1,24 p. 100, the principal cause being asthma (the quotient varies between 3,6 and 14,4 for 100 000 inhabitants). Among causes of death, the authors indicate favism (38 mortal cases in 1952). Out of 5 865 553 individuals studied, 0,52 p. 100 are affected with allergic conditions, while 1,07 p. 100 of 2 859 414 are affected with various other diseases. The amount of the total financial loss has been calculated on the base of workless days and on the number of patients hospitalized in public and private clinics.

According to personal observation and also on the ground of the data reported in literature, there are forms of bronchial asthma which from the start are clinically severe, resisting to current treatments and terminating

usually by death (several months to two years). This variety of bronchial asthma is named by the authors as 'malignant asthma'. However it is not yet possible from the clinical observations to affirm that it is a clinical autonomous form of asthma and new investigations are necessary to define the causes which bring malignancy to this variety of asthma.

Referring to the morbidity of allergic disease the authors mention the different allergens responsible for allergic troubles in Italy. They report the results of tests practised on 10 941 allergic patients (surveyed between 1931 and 1955) amongst whom was obtained a positive skin test to different allergens: most specially inhalants (51 p. 100 of the cases), 38 p. 100 of the cases showed a positive skin test to pollens (alone or associated with other allergens). The authors relate the frequency of allergy to *Parietaria Officinalis* in Italy and also certain aspects of occupational allergy due to inhalants. In relation with the statistical data the authors emphasize the particularities of allergic disease (prophylaxis, importance of early diagnosis, therapy) and lay stress on the great social importance of allergic diseases.

Finally the authors study the critical situation of allergic education and tuition in Italy and conclude that the allergic diseases deserve the most careful attention not only among scientists but also among the authorities and the social State Organisations in charge of the Public Health.

ZUSAMMENFASSUNG

In diesem Beitrag berichten die Autoren zuerst über statistische Daten bezüglich der Mortalität, Morbidität und der sozialen und ökonomischen Schäden, die durch allergische Krankheiten verursacht werden.

Von c. 100 000 Personen zwischen 3 6 und 14 4). Unter anderen allergischen Krankheiten heben die Autoren den Favismus hervor (38 Todesfälle im Jahre 1952). Allergische Manifestationen kommen bei 0 5 p. 100 von 5 865 553 untersuchten Personen vor und ebenso bei 1 07 p. 100 von 2 859 414 Personen mit den verschiedensten Krankheiten. Der Arbeitsverlust wurde auf der Basis der verlorenen Arbeitstage und der Anzahl der in privaten und öffentlichen Krankenhäusern aufgenommenen Patienten kalkuliert.

Nach persönlichen Erfahrungen und auch nach Berichten in der Literatur besteht eine von Anfang an mit schweren Symptomen einhergehende Form des Bronchialasthmas, die resistent gegen jegliche Therapie ist und schnell zum Tode führt (einige Monate bis zu 2 Jahren). Es handelt sich hier um eine Sonderform des Asthmas, die die Autoren als Form mit bosartiger Entwicklung oder malignes Asthma benennen wollen. Indessen war es noch nicht möglich auf Basis dieser klinischen Beobachtungen festzustellen, ob es sich hier um eine eigene klinische Erscheinungsform handelt und neue Untersuchungen sind notwendig, um die bei dieser Malignität intervenierenden Gründe aufzudecken.

Indem sie sich auf die Morbidität der allergischen Affektionen beziehen, geben die Autoren einen Überblick über die in Italien für allergische Manifestationen verantwortlichen Allergene. Sie berichten über die Resul-

tate der Untersuchungen von 10 941 Allergikern (zwischen 1931 und 1955 untersucht) und bei welchen man eine positive Hautreaktion gegen diverse Substanzen und besonders gegen Pneumallergene (51 p 100 der Fälle) durchführen konnte 38 p 100 der letzteren Fälle zeigten eine positive Hautreaktion gegen Pollen (isoliert oder vermisch mit anderen Allergenen) Die Autoren berichten über die Häufigkeit der Allergie gegen *Parietaria Officinalis* sowie über gewisse Aspekte einer Berufsalergie durch Einatmen in Italien Aufgrund dieser statistischen Daten unterstreichen die Autoren die besonderen Merkmale dieser Affektionen (Prophylaxie Diagnostik Vorbeugung Therapie) und betonen das grosse soziale Interesse der allergischen Krankheiten

Die Autoren untersuchen schliesslich noch kurz vom Standpunkt der Sozialmedizin aus die heutige Situation der Allergie in Italien und schliessen daraus dass das durch allergische Erkrankungen bedingte Problem sowohl der grossten Aufmerksamkeit von Seiten der Wissenschaftler als auch der öffentlichen Behörden und Wohlfahrtsorganisationen bedarf

RESUMEN

En su exposición los autores examinan primeramente los *datos estadísticos* sobre mortalidad morbilidad y perjuicios económicos y sociales debidos a las afecciones alérgicas en Italia

Desarrollan luego *consideraciones de orden médico biológico* y llaman la atención sobre las cifras particularmente importantes de muertes por asma bronquial En lo que respecta al problema de la mortalidad por asma bronquial y en base a observaciones personales y a la literatura los autores toman en consideración una forma de «evolución maligna» o «asma maligno» En cuanto a la morbilidad de las afecciones alérgicas indican los alérgenos responsables más frecuentes

En sus *conclusiones* se refieren además de los datos estadísticos a otros aspectos de estas enfermedades (profilaxia diagnóstico precoz terapéutica) que ponen en evidencia el gran interés social del problema

Finalmente los autores examinan brevemente la situación actual médico social de la alergia en Italia y concluyen que el problema planteado por las enfermedades alérgicas merece toda la atención posible no solamente de parte de los estudiosos sino también de parte de las autoridades y organizaciones dedicadas a la conservación de la salud pública

BIBLIOGRAPHIE

- ALEMANY VALL (R) *P i n s* — III Congreso Nacional de Alergia Canarias F b r r o 1954 — Ed Paz Montalvo Madrid
 ALEMANY VALL (R) PLANAS (J) et FARES (R) *F i b e d i l l o n g o p o r l a P a l a a e f f i c n a l s e n B a c l e n a* *Anales de med y C t* 24 3 1949
 BERTO (R) et BASI (D) *A m a d a r i n o* — *Pol i n c o* (sez p a t) 58 417 1951
 BLANOUTIER (P) CLAUDE (P) *A s t m s g r a c e t* — *A t h m e s m o r t l* — *Sem Hôp* P a r 86 3584 1949
 BULLEN (S S) *C o r r l a t i o n f e l n c a l a n t a l p r y f i n d i n g s n 176 c a s e s o f a t h m a* — *J Allergy* 23 193 1952

- CHARPIN (J) *Allergie à la Parietaire* — Soc Méd Marseille Séance du 9 février 1955
- CHARPIN (J) AUBERT (J) CHARPIN (H) et GIRALD MICHEL *Allergie respiratoire pollinique en Provence* — Biologie Méd 46 1 1957
- DERDES (V J) ENGELHARDT (H T) *The treatment of bronchial asthma* — J B Lippincott Co Publ Philadelphia 1946
- FEINBERG (S M) *Allergy in practice* — The Year Book — Publ Inc Chicago 1946
- FRUGONI (C) et SERAFINI (U) *Etat actuel de la question de l'asthme en Italie* — Rapports au II^e Congr Inter de l'Asthme Le Mont Dore L expansion Sc Franç Ed 1950
- HAMBURGER (J) DUBOIS DE MONTREYNAUD (J M) *Asthmes graves — Asthmes mortels L'asthme* — Rapports au II^e Congr Inter de l'Asthme — Le Mont Dore 3 5 juin 1950 L Expansion Sc Franç Ed 1950 pag 243
- HAMBURGER (J) MILLIEZ (P) HALPERN (B N) *Rôle des médications sympathomimetiques dans le déterminisme des états de mal asthmatiques* — Bull et Mém Soc Méd Hôp Paris 63 432 1947
- HARNAY (J) *Vascular Allergy Pathogenesis of Bronchial Asthma With Recurrent Pulmonary Infiltrations and Eosinophilic Polyserositis* Arch Int Med 67 709 1941
- HOLSTON (J C) de NAVASQUEZ (S) TROUACE (J R) *Clinical and pathological study of fatal cases of status asthmaticus* Thorax 8 207 1953
- JIMENEZ DIAZ (C) *El asma y otras enfermedades alérgicas* Editorial Espana Madrid 1932
- JIMENEZ DIAZ (C) et ARJONA (E) *Le rôle de l'infection dans la genèse des maladies allergiques* Acta Allergol Suppl III 105 1953
- LENÈGRE (J) MAURICE (P) SCEBAT (L) HATT (P Y) JACQUOT (R) *Le cœur des asthmatiques — L'asthme* — Rapports au II^e Congr Inter de l'asthme — Le Mont Dore 3 5 juin 1950 — L expansion Sc Franç Ed — 1950 pag 149
- LUNEDI (A) GILSTI (G) et BORCHI (A) *Aspects cliniques des rapports entre la thyroïde et la cortico surrénale* — Helv Med Acta 24 193 1957
- LUNEDI (A) et MORANDI (G) *I reumatismi distrofici* — Reumatismo 7 1 (supp) 1955
- MAFFEI (R) et NAPOLITANO (L) *Reazioni allergiche alla penicillina nei laboratori addetti alla produzione dell'antibiotico* — Minerva Med 46 1785 1955
- MARCOLOMBO (F) *Il forismo ittero emoglobinurico come malattia allergica* — Folia Allergol 1 161 1954
- MARLONI (F) SANSONI (L) et COLI (S) *Studio clinico su una particolare allergia prodotta dalle farfalle del baco da seta* — Athena 17 84 1951
- PANZANI (R) *L'asthme pollinique à la Parietaire en France* Presse Méd 64 908 1956
- PASTEUR VALLERY RADOT *Introduction L'Asthme* — Rapports au II^e Congr Inter de l'Asthme — Le Mont Dore 3 5 juin 1950 L expansion Sc Franç Ed 1950 pag 5
- RACKEMANN (F M) *Clinical Allergy asthma and hay fever* — Mac Millan Co Publ — New York 1931
- RACKEMANN (F M) *Deaths from asthma* — J Allergy 15 249 1944
- SANGIORGI (P) *Fattori ambientali di incremento delle malattie allergiche* Atti III Congr Europ Allergol Firenze 1956 — Il Pensiero Scientifico Ed vol I pag 267
- SERAFINI (U) *Sull'uso della morfina nello stato di male asmatico* — Policlinico (sez prat) 57 33 1950
- SERAFINI (U) *Hay fever* — Acta Allergol 11 3 1957
- SURINYACH (R) *Fabismo y hemolisis alimentaria* — IV Congreso Internacional de Higiene y Medicina Mediterránea Barcelona 1953
- TURIAT (J) *Les pneumo pleuropathies à cellules eosinophiles des asthmatiques* — Annales de Méd 56 451 1955

- UNGER (L.) *Bronchial Asthma* — Ch. C. Thomas Baltimore 1945
- VOLTERRANI (O.) et TOSCO (U.) *Allergia da spore fungine* — *Minerva Med.* (collana monografica) 48 4283 1957
- WALTON (C. H. A.) PENNER (D. W.) et WITT (I. C.) *Sudden death from asthma* — *Canad. M. A. J.* 64 93 1951
- WESTERMEYER (C.) KLEIN (A.) BERG (R. L.) *Fatal asthma* — *Am. Academy of Allergy* — 14th Annual Meeting Philadelphia February 12 1958
- WILLIAMS (D. A.) *Social importance of allergic disease* — I Congr. Intern. Allergie Zurich 23-29 September 1951 — S. Karger Ed. Basel pag. 42
- WILLIAMS (D. A.) *Deaths from asthma in England and Wales* — *Thorax* 8 137 1953

YUGOSLAVIE

par

Vladimir SPOUJITCH

(Beograd Yougoslavie)

L'accroissement des manifestations allergiques en Yougoslavie aussi bien que dans les autres pays devient inquiétant. D'après les données de l'Institut Fédéral de Santé Publique de la R P F de Yougoslavie en 1954 dans les hôpitaux de ce pays 2 430 asthmatiques et 1 567 malades atteints d'autres affections allergiques ont été hospitalisés pendant un total de 52 996 jours. La même année dans les ambulances de la Sécurité Sociale il a été traité pour l'asthme et d'autres manifestations allergiques 6 893 membres du service actif avec 150 202 jours de congé pour maladie. En général en 1954 on a traité pour des maladies allergiques 89 233 travailleurs actifs ou des membres de leurs familles ce qui représente une perte de 1 036 794 200 dinars non compris les individus non affiliés à la Sécurité Sociale ce qui élèverait cette somme à un total d'environ 2 000 000 000 de dinars par an.

De toutes les maladies allergiques l'asthme est la plus fréquente 510 p 1 000 puis l'eczéma 181 p 1 000 les urticaires 133 p 1 000 la rhinite allergique 92 p 1 000 et le rhume des foins 18 p 1 000 les allergies alimentaires 18 p 1 000 les migraines 25 p 1 000 et les autres manifestations allergiques 13 p 1 000 (1). L'asthme et l'eczéma apparaissent le plus fréquemment pour la première fois au cours des premières années de la vie (1) comme l'ont constaté également Lesne et Dreyfus Sée (2) Watich (3) Diaz (4) Pasteur Vallery Radot (5) Danilović (6) et d'autres pour diminuer ensuite sensiblement de la 3^e à la 5^e année puis réapparaître dans un pourcentage plus élevé après la 17^e année à l'âge des occupations professionnelles (v. fig. 1).

Les données citées ne représentent que les valeurs moyennes car tout comme S. Feinberg l'a exposé pour les États Unis d'Amérique (7) en Yougoslavie aussi les conditions climatiques et géographiques différentes les conditions économiques et sociales diverses suivant les régions le fait que certaines contrées aient été soumises pendant de longues périodes à l'influence de civilisations différentes ont fait que les maladies allergiques se manifestent tout différemment suivant les régions de notre pays.

Au point de vue des manifestations allergiques la région la plus défavorable

de Yougoslavie est la Voïvodina (Srem Banat et Bačka) avec 35 p 100 d asthmatiques et 21 p 100 d allergies en général. La Voïvodina est une plaine basse (82-86 m d'altitude) inondable fertile faisant partie de la

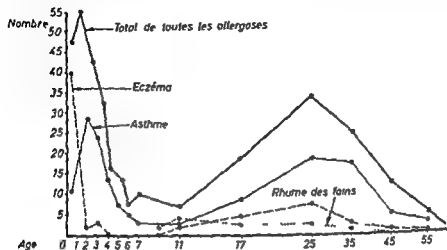


FIG. 1. — Rapport entre la première apparition d'une maladie allergique et l'âge

plaine pannonienne (fig. 2). Dans cette contrée exposée pendant des siècles à l'influence de la civilisation occidentale, l'agriculture et l'industrie sont très développées. L'alimentation de la population y est très bonne.

L'état de l'allergie est tout à fait rare dans les régions montagneuses du Sud de la Serbie (1 000-2 500 m d'altitude), où il n'y a que 0,4 p 100 d'asthme et 3 p 100 d'autres maladies allergiques. Dans ces pays plus pauvres, la plupart des habitants ont encore un mode de vie patriarcal ; leur alimentation est légère, lacto-végétarienne, avec de la viande seulement de temps en temps et principalement en hiver ; ils sont maigres, sveltes, vigoureux et résistants. C'est le même cas dans les régions montagneuses du Monténégro, de l'Herzégovine et de la Macédoine. Dans les autres parties de la Serbie, dans la Croatie, la Bosnie, il existe des transitions entre ces deux extrêmes. La population du littoral dalmate, au climat méditerranéen, longtemps sous l'influence de la civilisation romaine, où la nourriture est légère, présente pourtant assez de maladies allergiques, bien que le climat exerce une action favorable sur les manifestations allergiques des habitants des autres régions. La Slovaquie, contrée subalpine avec de vastes forêts, riche en précipitations atmosphériques, avec de fréquents brouillards, une industrie développée, une alimentation satisfaisante, est moins favorable aux asthmatiques.

Comme on peut le voir, les conditions locales sont donc d'une importance particulièrement grande et dans des régions différentes elles changent le rôle de certains facteurs d'allérgisation. C'est ainsi que dans les régions montagneuses sèches, où l'air est pur, plus pauvre en bactéries et où les gens acclimatés aux changements atmosphériques sont résistants, l'infection ne joue pas ce rôle qu'elle a dans les régions basses. L'influence des conditions d'hygiène des habitations, qui ont une action pendant toute la vie, est égale.

ment différente suivant les régions. Elles dépendent non seulement du matériel avec lequel les maisons sont bâties de la disposition des pièces mais aussi de l'humidité du logement de l'encombrement du mobilier des



FIG. 2 — Régions asthmogènes de Yougoslavie

Les régions en noir sont les plus défavorables pour les asthmatiques. Les régions rayées sont moins défavorables. Celles en blanc les plus favorables.

conditions d'hygiène des cours environnantes, etc. Dans les régions industrielles, certaines industries (cuirs, ricin, soies, et autres) sont une cause importante de manifestations allergiques, surtout si les conditions de travail n'y sont pas satisfaisantes. Ces industries agissent tout comme les bactéries ou l'infection, non seulement par leurs allergènes mais en même temps par d'autres facteurs qui aident la sensibilisation, la constitution du tissu de choc et qui augmentent l'hypersensibilité des effecteurs. Enfin, la civilisation elle-même influe différemment suivant les régions. Dans les régions du Nord, ayant une industrie développée et un nombre plus important de grandes villes, son influence est manifeste. La vie moderne influe sur l'accroissement des allergies avant tout par l'augmentation constante des allergènes (médicaments, produits cosmétiques, produits divers ajoutés aux vivres ou conserves alimentaires afin de leur donner un goût, une couleur, un aspect, une conservation meilleure, etc.) ensuite par la viciation de plus en plus forte de l'air, surtout dans les grands centres industriels, par la tension perpétuelle du système nerveux et les continuels « stress ». Dans les localités

de montagnes reculees et passibles ou la vie est encore assez patriarcale ces conditions defavorables n'existent pas Enfin par l'accroissement des maladies allergiques dans une region le role de l'heredite change aussi

Comme nous le voyons donc les conditions locales sont d'une enorme importance dans l'apparition des manifestations allergiques

CAUSES DES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

En Yougoslavie divers syndromes rentrent dans le cadre de l'allergie L'asthme est chez nous dans 60 p 100 des cas de nature allergique (8) et maintenant que les tests cutanes sont executes avec une serie plus complete d'allergenes le pourcentage d'asthme allergique atteint jusqu'a 72 p 100

De meme que Pasteur Vallery Radot (9) Gernez Rieux (10) Diaz (5) Bruun (11) l'ont observe dans leur pays respectif, en Yougoslavie egalement c'est a la poussiere que l'hypersensibilite est la plus frequente Sur 4 216 individus testes au cours des examens faits dans differentes regions de Yougoslavie 1 278 soit 30,3 p 100 etaient sensibilises a la poussiere Cette hypersensibilite a la poussiere est surtout frequente chez les habitants des regions basses inondables 39,5 p 100 (12) ayant une terre fertile et beaucoup de poussiere tandis qu'elle est plus rare parmi les habitants des regions montagneuses 4,6 p 100 (13) La sensibilisation a la poussiere de maison depend beaucoup des materiaux avec lesquels elles sont construites du faconnement des murs des planchers etc du degre d'humidite de l'encombrement des meubles ou d'autres choses de l'etat de ses environs immediats canal souille route poudreuse ou verdure Comme pour les autres allergenes la sensibilisation est aussi influencee par les conditions qui en alterant les muqueuses bronchiques facilitent la penetration des allergenes et determinent le tissu de choc Les examens que nous avons faits font ressortir nettement le role des conditions locales Ainsi tandis que parmi les habitants du village de Nemenikuce sur Kosmaj (14) dont les maisons sont situees dans des vallees profondes aupres d'un ruisseau et d'une mare le pourcentage de sensibilises a la poussiere atteignait 50 p 100 chez ceux dont les maisons se trouvent sur les coteaux continuellement exposees a la circulation de l'air pur de la montagne le pourcentage de sensibilises n'etait que de 14 p 100

Les cas frequents d'allergie latente 10 a 45 p 100 (15) dans lesquels les tests cutanes sont positifs sans que la presence de l'allergene correspondant ne provoque de manifestations allergiques et ou l'etat de sensibilisation cesse le plus souvent sans que ces manifestations ne surviennent montrent bien que la sensibilisation seule n'est pas suffisante pour que des manifestations allergiques se produisent mais que sont necessaires encore d'autres facteurs qui renforcent l'hypersensibilite du tissu de choc [Auer (16) Klinge (17) Pasteur Vallery Radot (18) Halpern (19) Blamoutier Biozzi Benacerraf] ou des organes effecteurs [Tiffeneau (20 21) Wolfromm (-)]

L'hypersensibilite aux insectes attaquant les ceriales et surtout a Calandra Granaria est frequente en Yougoslavie 25,3 p 100 tout comme Diaz (5) l'a aussi indique pour l'Espagne et d'autres pays agricoles L'allergene peut etre la poudre provenant des eailles des ailes dessechees de ces insectes

(Morichau Beauchant) (23) ou encore les déjections des insectes (V Spoujitch P Vukasović et I Spoujitch) (24)

Dans notre pays l'hypersensibilité est encore fréquente aux moisissures 135 p 100, surtout dans les régions basses inondables ou même dans des localités d'altitude quand les maisons situées dans des vallées encaissées sont humides 175 p 100 (25) En Voïvodina ou nous rencontrons le plus souvent l'hypersensibilité aux moisissures ce sont ordinairement les suivantes qui entrent en considération *Penicillium Aspergillus Alternaria Cladosporium Mucor Monilia* etc (26)

L'hypersensibilité aux pollens est plus rare 48 p 100 surtout parmi la population rurale si bien qu'on se demande si l'exposition continuelle à un allergène amènerait pas à l'immunisation comme l'arache et ses collimateurs (27) l'ont constaté expérimentalement pour les allergènes alimentaires L'hypersensibilité au pollen du tilleul de l'acacia et d'autres arbres est plus rare A Belgrade où beaucoup de rues et boulevards sont ombragés de rangées de peupliers (*Populus alba*) l'hypersensibilité est fréquente 23 p 100 au pollen de cet arbre (Pujević) (28) tandis qu'elle n'existe pas dans les autres régions où il n'y a pas de peupliers

L'hypersensibilité aux poils d'animaux est encore plus rare en Yougoslavie 2 p 100 et cela même dans les régions d'élevage de montagnes ainsi que Diaz (5) l'a aussi constaté en Espagne Est-ce parce que dans ces régions le bétail se trouve ordinairement loin des maisons dans la montagne ou bien est-ce que comme pour le pollen l'exposition continuelle à un allergène amène à l'immunisation? Dans les villes l'hypersensibilité aux poils d'animaux est un peu plus fréquente Cependant en Voïvodina où les plumes s'emploient beaucoup pour la literie oreillers matelas couvre-pieds l'hypersensibilité aux plumes est plus fréquente (16 p 100) que dans les autres régions du pays

Nous ne rencontrons pas en Yougoslavie d'hypersensibilité à certains pneumallergènes particuliers Cependant nous avons déjà exposé que les conditions locales rendent fréquente l'hypersensibilité à un allergène particulier comme par exemple dans le Banat où la culture du riz est importante les tests cutanés aux graines de ricin sont positifs chez 22 p 100 de la population (29) dans une peausserie à Niš (30) l'hypersensibilité à la poussière de la fabrique existe chez 47 p 100 des ouvriers et 15 p 100 du personnel est hypersensible à la soie dans la soierie de Novi Sad (12) L'hypersensibilité à la farine au tabac à la primevère à l'ursol etc est le plus souvent en rapport avec la profession et les conditions locales Parfois la sensibilisation est très spécifique par exemple uniquement aux cocons de vers à soie en Macédoine

L'hypersensibilité aux allergènes alimentaires que Rosenau et Anderson Guy Laroche (27) Djurić (31) ont obtenue expérimentalement chez les cobayes dans 25 à 80 p 100 des cas et que Rowe (32) Bickel (33) Pasteur Valléry Radot et Wolfrohm (34) constatent aussi fréquemment chez les hommes existe également dans notre pays dans 35-40 p 100 des cas (35) Dans la sensibilisation aux allergènes alimentaires les mêmes facteurs agissent que dans celle aux pneumallergènes

L'abondance de l'allergène joue ici encore un rôle important Dans les régions d'élevage la sensibilisation à la viande atteint 28 p 100 au lait 6 p 100 dans les villes au cacao 18 p 100 et au paprika dans le Banat ou

l'on en fait grand usage 26 p 100 Certaines conditions particulieres aident a la sensibilisation l'hypoacidité les infections ou intoxications intestinales les parasites intestinaux Certains condiments et produits employes dans la preparation industrielle des aliments afin de leur donner un aspect une couleur ou un gout meilleurs et pour leur plus longue conservation jouent un role certain L'intervalle d'introduction de l'allergène a aussi son importance (Rosenau Rowe Bickel Guy Laroche V et I Spoujitch) (36)

La sensibilisation aux allergenes de contact pour laquelle Tzanck et Sidi (37) Charpy (38) W Jadassohn (39) ont trouve qu'elle est bien frequente se rencontre souvent chez nous aussi A l'Ambulance allergologique de la Clinique dermato vénérologique de la Faculté de Medecine a Beograd (prof Suma Ilić 40) au cours des trois dernieres années sur 17 577 cas de dermatoses il y avait 777 eczemas (4 4 p 100) dont 36 4 p 100 d'origine professionnelle 31 p 100 d'origine medicamenteuse et 8 p 100 d'origine cosmétique L'hypersensibilite a la laine au caoutchouc etc existait dans 8 5 p 100 des cas Dans tous ces cas il y avait une hypersensibilite a la terebenthine 143 cas, au savon 128 cas aux sulfamides 118 cas au precipite blanc de mercure 98 cas au bichromate de potasse 81 cas a la novocaïne 61 cas a l'ursol 48 cas etc Sur 990 ouvriers de la raffinerie de petrole a Rijeka D Jakac (41) a trouve 13 eczemas soit 1 3 p 100 Sur 168 membres du personnel des hopitaux de Beograd S Perišić (42) a constate une hypersensibilite a la streptomycine dans 19 p 100 des cas et sur 72 ouvrieres employées a la fabrication des antibiotiques dans la fabrique Galenika les tests cutanés ont ete positifs chez 5 5 p 100 (43)

L'hypersensibilite est egalement de plus en plus frequente aux médicaments introduits peroralement ou parenteralement A l'Ambulance allergologique de la Clinique interne B de la Faculté de Medecine de Beograd au cours de deux années sur 2 008 manifestations allergiques 131 cas étaient provoqués par l'hypersensibilite aux médicaments Le plus grand nombre d'entre eux étaient sensibilisés a la penicilline 65 cas puis a la streptomycine 21 cas a l'aspirine 10 cas aux sulfamides 5 cas etc Il y avait 1 cas sensible a la codéine 1 a la quinine 16 cas de cuivre 1 au sulfate de fer 1 a P A S

Sur 103 malades traités a l'hôpital de Beograd en six mois 70 p 100 (45) étaient sensibilisés a ce médicament

L'allergie latente est fréquente aussi aux médicaments c'est à dire que les tests cutanés sont positifs mais que le médicament même ne provoque pas de manifestations allergiques mais les cas dans lesquels les réactions cutanées sont négatives sont aussi fréquents bien qu'il soit clair que les manifestations allergiques proviennent du médicament en question

Le rôle de l'infection qui exerce son action depuis la première enfance puis pendant toute la vie et qui a déjà été mis en évidence par Castex (46) Draz (47) Salen (48) Rackemann (49) et d'autres auteurs est aussi dans notre pays l'un des facteurs les plus importants dans l'apparition des manifestations allergiques Le rôle de l'infection ou des bacteries est très varie Comme nous l'avons exposé avec Danilović (50) les bacteries agissent comme allergenes comme facteurs aidant a la sensibilisation elles influent sur la constitution du tissu de choc et à part cela déclenchent les crises (Danilović) (6) Les bacteries comme certains autres allergenes puissants (graines de

ricin etc) sont justement dangereuses parce qu'en plus des composants de l'allergène elles renferment encore en elles des composants qui contribuent à la rapide sensibilisation et à la constitution du tissu de choc

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une manifestation allergique doit non seulement déterminer que cette manifestation est à base allergique et à quel allergène existe l'hypersensibilité mais encore quelles sont les conditions qui favorisent les manifestations allergiques. À ce point de vue l'anamnèse recueillie soigneusement et habilement est d'une grande utilité. Les tests cutanés sont de la plus grande valeur même si dans bien des cas d'allergie latente ils sont positifs sans que l'allergène en question ne provoque de manifestations allergiques ou que parfois les réactions cutanées puissent être négatives dans des cas où il est clair que l'allergène en question provoque les manifestations allergiques. Sans tests cutanés nous considérons que le diagnostic des manifestations allergiques est incomplet. Mais c'est pourquoi ces réactions cutanées doivent être faites avec toute la série d'allergènes préparés avec du matériel provenant de différents milieux et qu'elles doivent être exécutées et interprétées par des personnes en ayant une grande expérience.

Au début nous avons exécuté les tests cutanés avec les allergènes de la maison Sachsches Serumwerk de Dresde mais depuis 1947 avec les allergènes préparés à l'Institut pour le contrôle des médicaments de la R.P. de Serbie (Dr M. Lazarević). L'extraction des allergènes est faite d'après la méthode décrite par S. Feinberg (51). L'allergène des bactéries est préparé comme un vaccin ordinaire de toutes les bactéries isolées des organes respiratoires et auxquelles on ajoute des Salmonelles et des Colibacilles. Les dilutions des allergènes dépendent comme l'a exposé Feinberg de l'allergène même. Pour éviter les fortes réactions il est bon de faire une cutiréaction avant de procéder aux intradermo réactions (0,1 ou 0,2 cm²). Sur plus de 120 000 intradermo réactions nous n'avons eu de réactions très graves que dans sept cas : deux fois à l'allergène des graines de ricin, deux fois au pollen, une fois au blanc d'œuf, une fois à l'ipécacuanha et une fois au sérum de cheval. Nous faisons ordinairement les tests cutanés avec les allergènes des bactéries, des moisissures, de la poussière, de la literie, des insectes attaquant les céréales, des poils d'animaux et suivant les conditions locales avec les autres allergènes qui entrent en considération dans ce cas. Nous nous attachons de l'importance qu'aux réactions cutanées précoces bien que les bactéries ne donnent souvent que des réactions tardives.

Dans les cas d'allergie de contact nous exécutons des tests epicutanés avec un petit carré de toile d'après Jadassohn et dans les cas d'allergie alimentaire des tests sont réalisés avec les allergènes alimentaires bien qu'ils aient une moindre valeur. Les résultats des réactions cutanées sont vérifiés par des diètes éliminatrices en faisant absorber à dessein les aliments nocifs et par un contrôle radioscopique d'après Hansen après l'absorption de l'allergène correspondant (52).

THERAPEUTIQUE

En ce qui concerne la thérapeutique des maladies allergiques nous ne pouvons être encore satisfaits. La thérapeutique de certains cas comme celle de certaines collectivites ou de régions ne doit pas être routinière mais doit répondre à chaque cas donné. Il faut appliquer le traitement le plus tôt possible tant que les altérations du tissu de choc et des effecteurs sont fonctionnelles, réversibles et guérissables. Le traitement et le contrôle doivent être longtemps poursuivis, les manifestations allergiques pouvant se renouveler même après de longues interruptions.

Dans le traitement des maladies allergiques nous combinons ordinairement diverses méthodes thérapeutiques. L'élimination de l'allergène correspondant donne souvent un résultat satisfaisant bien que parfois temporaire. Différents produits symptomatiques combinés à d'autres méthodes en empêchant les manifestations allergiques d'apparaître pendant une plus longue période calment souvent l'hypersensibilité du tissu de choc et des effecteurs si bien que ces manifestations ne se produisent pas, même en présence de l'allergène nocif.

La désensibilisation spécifique que nous appliquons depuis vingt-cinq ans nous a donné sur plus de 600 cas (53-54) un bon résultat dans 48 p. 100 de ces cas, une amélioration dans 34 p. 100 tandis que dans 17 p. 100 de ces cas il n'y a eu aucun changement. Il ne faut effectuer la désensibilisation qu'avec tous les allergènes pour lesquels il existe des réactions cutanées nettement positives. Les premières injections de fortes dilutions sont données deux fois par semaine, plus tard une fois par semaine et les dernières de la plus forte concentration une fois tous les quinze jours. Les injections sont augmentées prudemment, surtout les dernières, les plus fortes car une augmentation trop élevée peut provoquer des manifestations allergiques. Il faut poursuivre le traitement pendant longtemps, régulièrement sans interruption. Nous entretenons les résultats obtenus par des injections données de temps en temps pendant un an et davantage. Les résultats sont meilleurs si la désensibilisation est associée à quelque autre méthode de traitement: élimination de l'allergène, cure climatique et traitement symptomatique selon la nécessité.

Nous avons obtenu des résultats particulièrement satisfaisants avec la cure climatique à la mer (55-56) et dans des localités d'altitude (57). Comme Turban et Spengler (58), Piery (59), Pasteur Vallery Radot (60), Blamoutier (63) nous avons aussi obtenu la cessation des crises dès les premiers jours du séjour dans 70 p. 100 des cas. L'action du traitement climatique est de plus longue durée si le séjour a été prolongé, si il est répété plusieurs années de suite et si l'asthme est plus récent. Parfois cette action n'est que temporaire. Le fait que dans les localités de montagne les réactions allergiques soient rares, même quand les tests cutanés positifs sont fréquents, semblerait dire qu'il existe dans le climat d'altitude certains facteurs qui freinent les manifestations allergiques, même si toutes les conditions d'allérgisation sont présentes.

L'influence favorable du climat d'altitude est attribuée à divers facteurs: pureté de l'air et pauvreté en allergènes, absence des causes de vicatation de

l'air decompression (Harvat et Macoun) (62) changements dans le systeme endocrino végétatif (Wissler) (63) En Yougoslavie sauf en Slovenie nous n'avons pas de stations d'altitude pour les enfants et les adultes asthmatiques mais on utilise à cet effet les chalets de montagne existant sur toutes les plus hautes montagnes

Les examens de l'état de l'allergie chez les ouvriers de différentes fabriques chez les habitants de certaines agglomérations et de diverses régions de notre pays ont montré le grand rôle de l'assainissement dans le traitement de l'asthme. Ainsi la construction d'une digue le long du Danube il y a vingt cinq ans, grâce à laquelle les agglomérations des marécages de Pančevo ont été asséchées a fait que le pourcentage d'asthmatiques y est plus faible 0,9 p 100 alors qu'il est en moyenne en Voïvodina de 3,5 p 100 (64) La régularisation de quelques ruisseaux de la banlieue de l'ancien Beograd et l'installation des égouts dans ses rues ont abaissé le pourcentage d'asthme au cours de vingt ans de 4 p 100 à 0,4 p 100 (65) Des études détaillées des rues asthmogènes de Beograd (67) ont fait ressortir l'influence défavorable des rues étroites et fermées dans lesquelles l'air pour ainsi dire ne circule pas ainsi que celle des conditions anti hygiéniques des logements et des cours. Sur le boulevard de la Révolution qui a 3 kilomètres de long sur 40 mètres de large a son extrémité proche du centre de la ville et bien que plus basse mais où il y a assez de parcs et des espaces verts et où les appartements sont modernes et neufs il y a cinq fois moins d'asthmatiques que dans la partie haute de ce boulevard plus élevée et dans la banlieue de la ville mais où les conditions de logements ne sont pas aussi satisfaisantes. L'influence favorable des logements construits d'après les règles de l'hygiène de l'urbanisme moderne et de l'hygiène communale est confirmée nettement aussi par d'autres rues.

Les pourcentages différents de manifestations allergiques dans les divers ateliers d'une même fabrique montrent clairement aussi l'influence défavorable de certaines conditions de travail. Bien que l'allergène soit le même que les conditions socio économiques soient plus ou moins les mêmes pour tous les ouvriers les conditions locales sont différentes (abondance de l'allergène hautes températures évaporation des produits chimiques humidité etc.) Cette influence des facteurs locaux est encore confirmée par la cessation des manifestations allergiques si ces conditions sont supprimées ou si les ouvriers passent dans d'autres ateliers où les conditions sont meilleures (67).

Nous voyons donc que le rôle de l'assainissement est grand mais avant d'entreprendre les mesures nécessaires il faut étudier soigneusement toutes les conditions locales défavorables.

INSTRUCTIONS ET ORGANISATION

En Yougoslavie il n'existe pas encore de spécialisation dans les maladies allergiques. Cependant le rapide accroissement du nombre des allergies exige que cette spécialité soit réalisée le plus tôt possible. Ce sont les médecins spécialistes d'autres domaines de la médecine : médecine dermato vénérologie oto rhino laryngologie maladies professionnelles.

chacun dans son domaine s'occupent actuellement des maladies allergiques. Le nombre de ces médecins est de 400 sur 11 000 en Yougoslavie.

Dans les plus grands centres Beograd Zagreb Sarajevo des sociétés allergologiques locales existent (Section de la Société des médecins serbes, Sociétés des médecins de Croatie Sociétés des médecins de Bosnie et d'Herzégovine) comprenant chacune de 20 à 100 membres et qui sont très actives. La fondation d'une société allergologique yougoslave est en voie de formation. Dans les villes plus importantes dans lesquelles il n'existe pas de société allergologique les problèmes du domaine de l'allergologie sont traités dans les sociétés des médecins de ces villes Ljubljana Novi Sad Split Niš Subotica etc. Ces mêmes problèmes sont également traités dans les symposia et les congrès organisés fréquemment dans le pays.

L'allergie est traitée par les services de médecine interne et par les services de dermatologie.

Les Facultés de Médecine de Zagreb et de Ljubljana. L'enseignement pratique a lieu dans les cliniques et dans les services de médecine interne de dermatologie et de oto-rhino-laryngologie dans les instituts pour les maladies professionnelles et dans les ambulances de la Sécurité Sociale. Il existe un précis sur les maladies allergiques (68).

A Beograd c'est l'Institut de recherches médicales de l'Académie Serbe des Sciences qui s'occupe surtout des problèmes d'allergie. En collaboration avec certaines cliniques et instituts pour la médecine du travail et l'hygiène et souvent avec l'aide matérielle de la Commission pour les recherches médicales (Komisija) cet Institut a organisé de nombreux examens dans différentes fabriques et dans les régions les plus diverses du pays. Les résultats de ces travaux sont communiqués à l'Académie Serbe des Sciences dans les symposia et congrès en Yougoslavie et à l'étranger. A Zagreb a part la clinique dermato-vénérologique que dirige depuis des années l'allergologue renommé Franc Rogoj puis la Clinique oto-rhino-laryngologique l'Institut pour l'hygiène du travail de l'Académie des Sciences de Yougoslavie s'occupe aussi d'allergie. Les Académies Yougoslave et Serbe des Sciences ont publié chacune un symposium sur l'allergie (69-70).

La population du pays est renseignée périodiquement sur les dangers présentes par les maladies allergiques, par des articles et des comptes rendus dans les journaux quotidiens par des conférences tenues dans les Universités populaires et ouvrières par des émissions à la radio et par les examens faits par nos équipes dans un grand nombre de fabriques et d'agglomérations et dans les régions les plus reculées du pays.

CONCLUSION

L'étude de l'état de l'allergie en Yougoslavie a mis en évidence l'importance des conditions locales en tant que facteurs essentiels d'allergisation : sensibilisation constitution du tissu de choc et hypersensibilité des effecteurs. Ce sont ces conditions qui font qu'en général l'état de l'allergie est si différent suivant les milieux et les régions. Nos examens montrent que même si l'assainissement par la suppression des conditions défavorables de travail et de vie influe sur la diminution des manifestations allergiques.

bientôt la civilisation elle même deviendra l'une des causes les plus importantes de l'accroissement du nombre des maladies allergiques. La vie moderne avec sa constante augmentation des allergènes la viciation de l'air toujours plus grande le système nerveux sans cesse exposé à des « stress » tout cela réuni à une résistance de plus en plus faible et à l'endurcissement des individus amène une augmentation continue des manifestations allergiques. Au contraire la rareté de ces manifestations dans les régions montagneuses où la vie est simple naturelle équilibrée et saine indique que dans la lutte contre les maladies allergiques il faut s'inspirer aussi de ces faits. Du reste cette tendance se manifeste de plus en plus dans beaucoup de pays civilisés.

RÉSUMÉ

En Yougoslavie et surtout dans la R.P. de Serbie donc sur une étendue relativement faible on peut voir nettement l'influence des conditions locales sur l'apparition des manifestations allergiques. Par suite des conditions climatiques géographiques socio économiques différentes de l'industrialisation de la longue influence de civilisations diverses et d'autres encore les maladies allergiques se manifestent tout à fait différemment suivant les régions de Yougoslavie. La région la plus défavorable est la Voïvodina avec de 3 à 5 p. 100 d'asthmatiques et 23 p. 100 d'allergies en général. La Voïvodina est une plaine basse (82-86 m d'altitude) inondable et fertile faisant partie de la plaine pannonienne. Dans cette région soumise pendant des siècles à l'influence de la civilisation occidentale l'agriculture et l'industrie sont très développées. L'alimentation de la population est très bonne. Au contraire dans les régions montagneuses de la Serbie méridionale (1 000 à 500 m d'altitude) il n'y a que 0,4 p. 100 d'asthmatiques et 3 p. 100 d'autres allergies. Dans ces régions d'élevage plus pauvres où la majorité des habitants mènent encore une vie patriarcale et dont l'alimentation est principalement constituée de laitage et de végétaux avec de la viande seulement de temps en temps et surtout en hiver les hommes sont maigres élancés vigoureux et résistants.

Ces conditions différentes suivant les régions changent aussi le rôle même de la plupart des facteurs d'allérgisation infection conditions d'hygiène des habitations industrialisation et civilisation. Ce qui saute aux yeux c'est que parmi la population rurale il y a peu de sensibilisés au pollen et peu de rhumes des foies comme aussi peu de sensibilisés aux poils d'animaux chez les habitants des régions d'élevage.

En Yougoslavie à part les méthodes thérapeutiques habituelles desensibilisation spécifique médicaments antihistaminiques thérapie hormonale des résultats particulièrement favorables ont été obtenus grâce à l'assainissement aussi bien des ateliers des conditions logement que de régions entières (assèchement des terrains régularisation des rivières installation des égouts constructions de nouveaux logements hygiéniques etc.). Cependant dans les régions industrielles du nord du pays où la civilisation est plus avancée il est apparent que c'est justement cette civilisation qui

influe défavorablement sur l'apparition des manifestations allergiques La vie moderne a une influence sur l'accroissement des allergies avant tout par l'augmentation constante des allergènes (médicaments produits cosmétiques produits divers ajoutés aux vivres ou conserves alimentaires afin d'améliorer leur goût leur couleur leur aspect leur conservation etc) ensuite par viciation de plus en plus forte de l'air surtout dans les grands centres industriels par la tension perpétuelle du système nerveux et les continuel « stress » Au contraire la rareté de ces manifestations dans les régions montagneuses ou la vie est simple naturelle équilibrée et saine indique que dans la lutte contre les allergies il faut s'inspirer aussi de ces faits Du reste cette tendance se manifeste de plus en plus dans beaucoup de pays civilisés

SUMMARY

In Yugo Slavia chiefly in the Serbian Republic which means a limited area the incidence of allergic diseases on local life are perceivable

On account of the climate geographical location social and economical differences the long lasting influence of various civilizations of industrialization and of many other factors allergic diseases appear under different forms according to the parts of the country where they occur The less favoured part of the country is the Voivodina with 3 p 100 to 5 p 100 of asthmatic subjects and 23 p 100 of allergic diseases in general

The Voivodina is a low lying flat country (82 to 86 meters above the sea level) often flooded and fertile belonging to the Pannonian plain In this country which has been for many centuries submitted to western civilization agriculture and industry are well developed The population enjoys very good food conditions

In the mountainous areas of Southern Serbia (altitude 1 500 to 2 500 m) we only find rates of 0.4 p 100 for asthma and 3 p 100 for other allergic diseases In this cattle breeding country and poorer country most inhabitants still lead a patriarchal life, the food is light and based on milk and vegetables meat is only occasionally eaten and chiefly during the winter men are lean slender, strong and hardy

Different living conditions in various parts of the country have their incidence on allergic factors infections house hygiene, industrialization degree of civilization as so

Striking facts are that sensitization to pollens is rare among the rural population hay fever is uncommon and rare sensitization to animal's hairs in the cattle breeding districts

Usual therapy is employed specific desensitization anti histaminic remedies hormonal treatments and besides good results have been obtained by the applying of general welfare measures such as improvement of living conditions, workshops and houses and whole districts (draining of marshy land regularizing of rivers building of new and healthy houses sewers as so)

Yet in industrial areas of the North of the country where civilization has reached a high standard it seems that this very civilization favours the development of allergic diseases

Modern life exerts its influence on the increasing number of allergens

(remedies cosmetics various substances added to canned foods to improve their taste their colour their appearance and their preservation a s o)

The increasing impurity of the air chiefly in industrial districts also plays an important part as well as the increasing nervous strain and permanent stress

To the opposite in mountainous countries where life is simple natural steady and healthy allergic diseases are rare

During our fight against allergic diseases these facts must be born in mind moreover this tendency nowadays comes to light in many civilized countries

ZUSAMMENFASSUNG

In Jugoslawien besonders in der serbischen Republik als abgegrenzten Landstrich ist der Einfluss allergischer Krankheiten auf das lokale Leben deutlich wahrzunehmen

Wegen des Klimas geographischen Lage sozialen und ökonomischen Unterschiede den beständigen Einfluss verschiedener Zivilisationen der Industrialisierung und wegen verschiedenen anderen Faktoren treten allergische Erkrankungen unter verschiedenen Formen auf betreffend den verschiedenen Landstrichen Der ungünstigste Teil des Landes ist die Voivodina mit 3 5 p 100 Asthmatikern und 23 p 100 allergischen Erkrankungen im allgemeinen

Die Voivodina ist ein tiefliegendes flaches Land (82 bis 86 m über den Meeresspiegel) oft überflutet und fruchtbar das zur pannonischen Ebene gehört In diesem schon einige Jahrhunderte der westlichen Zivilisation zugehörenden Land ist Ackerbau und Industrie gut entwickelt Die Bevölkerung ist sehr gut ernährt

In den gebirgigen Regionen von Sudserbien (Höhe 1 500 bis 2 500 m) finden wir nur Zahlen wie 0 4 p 100 für Asthma und 3 p 100 für andere allergische Erkrankungen In diesem armeren die Viehzucht betreibenden Land führen die meisten Einwohner noch ein patriarchalisches Leben die Nahrung ist leicht und besteht aus Milch und Vegetalien Fleisch wird nur selten gegessen und besonders während des Winters die Leute sind schlank mager kräftig und abgehärtet

Unterschiedliche Lebensbedingungen in den verschiedenen Teilen des Landes beeinflussen die allergischen Faktoren Infektionen Haushygiene Industrialisierung Zivilisationsgrad usw

Auffallend ist dass eine Pollensensibilisierung bei der landlichen Bevölkerung selten und Heufieber unbekannt ist eine Empfindlichkeit Tierhaaren gegenüber in Viehzucht betreibenden Landstrichen ist auch selten

Die übliche Therapie wird angewandt spezifische Desensibilisierung Antihistamingaben hormonelle Behandlung un daneben konnten gute Resultate mit allgemeinen Wohlfahrtsmassnahmen erreicht werden Verbesserung der Lebensbedingungen Werkstätten Häuser und ganzer Distrikte (Drainage von sumpfigem Gelände Flussregulierungen Bauen von neuen und gesunden Häusern Kanalbau usw)

Im industrialisierten Norden des Landes wo die Zivilisation einen hohen Standard erreicht hat scheint diese Zivilisation das Auftreten von allergischen Erkrankungen zu fördern

Das moderne Leben übt seinen Einfluss in einer zunehmenden Zahl von Allergenen (Medikamente Kosmetika verschiedene Substanzen die konservierten Nahrungsmitteln zugesetzt werden um den Geschmack die Farbe das Aussehen zu erhalten und eine lange Aufbewahrungsdauer zu gewährleisten usw)

Die zunehmende Luftverunreinigung besonders in Industriegebieten spielt auch eine wichtige Rolle

Im Gegensatz dazu sind allergische Krankheiten in gebirgigen Gebieten selten wo das Leben einfach natürlich solid und gesund ist

Während unseres Kampfes gegen die allergischen Krankheiten muss man sich dieser Faktoren erinnern überdies tritt diese Tendenz in vielen zivilisierten Ländern zu Tage

RESUMEN

En Yugoslavia y sobre todo en la R P de Serbia es decir en una extensión relativamente pequeña puede verse netamente la influencia de las condiciones locales sobre la aparición de las manifestaciones alergicas. Como consecuencia de las condiciones climáticas, geográficas económico-sociales industriales de civilizaciones diversas y otras las enfermedades alergicas se manifiestan diferentemente segun las regiones del país. La zona más desfavorable es la Voivodina donde hay 3 a 5 p 100 de asmáticos y 23 p 100 de alergicos en general. La Voivodina es una llanura baja (82 a 86 m) inundable y fértil que forma parte de la llanura panoniana. En esta región que ha estado durante siglos bajo la influencia de la civilización occidental están muy desarrolladas la agricultura y la industria. La alimentación de la población es muy buena. Por el contrario en las regiones montañosas de la Serbia meridional (1 000 a 2 500 m) no hay sino 0.4 p 100 de asmáticos y 3 p 100 de alérgicos. En estas regiones donde especialmente se cría ganado más pobre los habitantes llevan todavía una vida patriarcal y se alimentan a base de leche y vegetales comiendo carne sólo de tanto en tanto y en invierno. La gente es delgada alta vigorosa y resistente.

De esta manera las mismas condiciones de vida diferentes de una a otra región cambian la importancia de los factores alergizantes: infecciones, higiene de la vivienda, industrialización y civilización. Lo que es evidente es que hay pocos sensibilizados al polen en la población rural y también poca frecuencia de rinitis debidas a pelos de animales entre la población de las zonas ganaderas.

Aparte de las medidas terapéuticas usuales en Yugoslavia se han obtenido resultados especialmente favorables mediante el saneamiento de fábricas, viviendas y aun regiones enteras (desección de terrenos, canalización de ríos, construcción de cloacas, construcción de viviendas higiénicas etc). Sin embargo dírase que en las regiones más civilizadas del país es justamente esa civilización la que crea condiciones favorables para la aparición de las enfermedades alérgicas. La vida moderna tiene una influencia sobre el aumento de las alergopatías debido a la mayor cantidad de alérgenos que supone (medicamentos, cosméticos, condimentos, colorantes, conservadores etc) al envenenamiento de la atmósfera sobre todo en los grandes centros industriales a la constante tensión nerviosa. Al contrario la rareza

de estas manifestaciones en las regiones montañosas donde la vida es simple natural equilibrada y sana indica que en la lucha contra las enfermedades alérgicas no deben olvidarse estas circunstancias. Por otra parte se trata de tendencias observadas en muchos otros países civilizados

BIBLIOGRAPHIE

- 1 SPUZIC (V) ■ IVANOVIC (K) (Medicinski pregled Novi Sad 4 1955)
- 2 LERVÉ (E) et DREYFUS SÈS (G) *L'asthme* (Congrès du Mont Dore 1952 Paris Masson)
- 3 WITTICH (F) (Triangle 5 1956)
- 4 JIMENEZ DIAZ (C) *L'asthme* (Congrès du Mont Dore 1950 Exp sci franc)
- 5 PASTEUR VALLÉRY RADOT LAROCHE (Cl) MILLIEZ (P) BLAMOUTIER (P) et KY (N) (Semaine hôp Paris 26 déc 1956)
- 6 DANILOVIC (V) (Symposium sur l'allergie Beograd 1957)
- 7 FEINBERG (S) *L'asthme* (Congrès du Mont Dore 1950 Exp Sci Franc)
- 8 SPOJITICH (V) et DANILOVIC (V) *L'asthme* (Congrès du Mont Dore 1950 Exp sci franc)
- 9 PASTEUR VALLÉRY RADOT WOLFROM (R) HALPERN (B N) et LIACOPOUROS (P) (Semaine hôp Paris 1954 25)
- GERNETZ RIEUT (Ch) et DUBOIS (O) (Les Assises de Médecine 12 1957)
- 11 BRAUN (E) (Acta allergol Suppl I 1950)
- 12 SPLZIC (V) BOZOVIC (B) et DANILOVIC (V) (Zbornik radova Inst za hii rada SAN 1952)
- 13 SPUZIC (V) DEVEČERSKI (M) LJALJEVIC (M) et SPUZIC (I) (Glas de l'Acad Serbe des Sciences 223 21 1956)
- 14 SPUZIC (V) DANILOVIC (V) PUJEVIC (S) et LABAN (M) (Recueil de travaux de l'Inst de recherches médic de l'Acad Serbe des Sciences 1954)
- 15 SPOJITICH (V) et SPOJITICH (I) (Semaine hôp Paris 56 1956)
- 16 AUER (J) (Exper Med 22 1920)
- 17 KLINGE (F) (Allergie Leipzig 1940)
- 18 PASTEUR VALLÉRY RADOT HALPERN (B N) BLAMOUTIER (P) BIOZZI (G) et BENACERRAF (B) (III^e Congrès Européen d'Allergologie Firenze 1956 Rome 1956)
- 19 HALPERN (B N) BIOZZI (G) BENACERRAF (B) (Semaine Hôp Paris 33 1955)
- 20 TIFFENEAU (R) ■ DUVOYER (P) (Presse méd 64 1956)
- 21 TIFFENEAU (R) *Examen pulmonaire de l'asthmatique* (Masson Paris 1957)
- 22 PASTEUR VALLÉRY RADOT WOLFROM (R) (Symposium sur l'Allergie Beograd 1957)
- 23 MORICHAUT BEAUCHANT (G) NAUDIN et VINOT (Presse méd 64 1957)
- 24 SPOJITICH (V) VUKASSOVITCH (P) et SPOJITICH (I) (Semaine Hôp Paris 33 1955)
- 25 SPLZIC (V) PUJEVIC (S) LJALJEVIC (M) VUKOBRATOVIC (S) et MILANKOVIC (P) (Inst de recherches médic de l'Acad Serbe des Sc 56 4 1957)
- 26 SPUZIC (V) LICHT (A) et VUKOBRATOVIC (S) (II g 1 na Beograd 24 1955)
- 27 LAROCHE (G) RICHEF (Ch) et SAINT GIROUX (I) (L'Anaphylaxie alimentaire Bailière et fils Paris 1959)
- 28 PUJEVIC (S) (inédit)
- 29 SPUZIC (V) DANILOVIC (V) et PUJEVIC (S) (Glas de l'Académie Serbe de Sciences 1958)
- 30 SPUZIC (V) DANILOVIC (V) PUJEVIC (S) et VUKOBRATOVIC (S) (II Congrès de médec à Niska Banja 1956)

- 31 SPOUJITCH (V) (Bruxelles méd 33 1955)
- 32 DJURICIC (I) (Symposium sur l'Allergie Acad Serbe des Sciences Beograd 1957)
- 33 ROWE (A) *Nutrition in the allergy* (Saunders Philadelphia 1945)
- 34 BICKEL (G) (Intern Arch Allergy and Applied Immunol 1952)
- 35 SPOUJITCH (V) DANILOVIC (V) BOURIAV (J) et POUEVITCH (S) (III^e Congrès Européen d'Allergologie Firenze 1956 II pens scientifi Rome 1956)
- 36 SPUZIC (V) et SPUZIC (I) (Glas de l'Acad Serbe des Sciences 1958)
- 37 TZANCK (A.) et SIDI (E) *Le mécanisme physio pathologique de l'eczema* (Paris Masson 1954)
- 38 CHARPY (J) *Le mécanisme physio pathologique de l'eczéma* (Masson Paris 1954)
- 39 JADASSIOW (W) (III^e Congrès Européen d'Allergologie Firenze 1956 II pens scientifi Rome 1956)
- 40 ILIC (S) CVETKOVIC (V) et SOFRONIC (A) (inédit)
- 41 JAKAC (D) (II^e Congrès Yougoslave de Dermato vénérologie Beograd 1954)
- 42 PERISIC (S) (II^e Congrès Yougoslave de Dermato vénérologie Beograd 1954)
- 43 SPLZIC (V) LJALJEVIC (M) DJORDJEVIC (S) et MILANKOVIC (P) (Glas de l'Acad Serbe des Sciences 225 1957)
- 44 SPLZIC (V) DANILOVIC (V) et LJALJEVIC (M) (Srpski Arhiv 1958)
- 45 SPLZIC (V) POPOVIC (J) LJALJEVIC (M) et BJEGOVIC (M) (inédit)
- 46 CASTEX (M) (II^e Congrès internat de l'Asthme Mont Dore 1950)
- 47 JIVINEZ DIAZ et ARJONA (E) (Acta Allergol suppl III Copenhagen 1953)
- 48 SALEN (E) (II^e Congrès internat de l'Asthme Mont Dore 1950)
- 49 RACKEMANN (M) (II^e Congrès internat de l'Asthme Mont Dore 1950)
- 50 SPOUJITCH (V) et DANILOVIC (V) (Acta allergol suppl III Copenhagen 1953)
- 51 FRINDERG (S) *Allergy in Practice* (Year Book Publ 1946)
- 52 HANSEN (K) *Allergie* (Stuttgart G Thieme 1957)
- 53 SPUZIC (V) (Srpski Arhiv 4 1947)
- 54 SPUZIC (V) et DANILOVIC (V) (Srpski Arhiv 7 et 8 1951)
- 55 SPOUJITCH (V) et POUEVITCH (S) (Congrès Internat d'hydro climatisme Opatija 1954 Beograd 1956)
- 56 DANILOVIC (V) et VERBIC (N) (Congrès internat d'hydro climatisme Opatija 1954 Beograd 1956)
- 57 SPLZIC (V) PUJEVIC (S) LJALJEVIC (M) DEVECKERSKI (M) SPUZIC (I) et IVKOVIC (L) (Glas de l'Acad Serbe des Sciences 1958)
- 58 TURBAN (K) et SPENGLER (A) (Annalen der Schv Balneol Ges 1906)
- 59 PIERY (M) *Thérapeutique hydro climatique des maladies non tuberculeuses de l'appareil respiratoire* (Masson 1934)
- 60 PASTEUR VALLERY RADOT et BLANOUTIER (P) (Presse Therm et Climat 1932)
- 61 BLANOUTIER (P) *L'Asthme* (Congrès internat de l'Asthme Mont Dore 1950 Exp sci franç Paris 1950)
- 62 HARVAY (J) et Macoun (K) (Cehoslovacki med pregled 4 1956)
- 63 WISSLER (H) *The Therapy of Bronchial asthma* (Stenfert kroese Leiden 1956)
- 64 SPLZIC (V) (Srpski Arhiv 4 1948)
- 65 SPOUJITCH (V) DJORDJEVIC (S) BOJANITCH (M) et TECHITCH (S) (Acta allergol 9 1955)
- 66 SPUZIC (V) RAMZIN (S) DJORDJEVIC (S) et TESIC (S) (Zbornik de l'In t de recher medic de l'Acad Serbe des Sciences 1957)
- 67 DJURICIC (I) et SPOUJITCH (V) (Arhiv za higijenu rada Zagreb 4 1953)
- 68 SPLZIC (V) et DANILOVIC (V) (Alergija i alergiske bolesti Beograd 1957)
- 69 KOGOT (T) rédacteur (Simposium o alergiji Zagreb 1952 Izdav Zavod Jugoslov Akademije)
- 70 SPOUJITCH (V) rédacteur (Symposium sur l'Allergie Beograd 1957 Académ e Serbe des Sciences)

NETHERLANDS

by

W J QUARLES van UFFORD M D

(Department of Allergic Diseases Diaconessenhuis Utrecht)

Holland a small country on the North Sea with its long coast line consisting of a broad beach and dunes behind which there is a strip of meadows farm lands and bulb fields with sandy moors heath and forests further east Holland which has a comparatively mild climate marked by unsteady weather in summer and mild winter weather a relatively large amount of rainfall and little sun with a population of 11 000 000 living on an area of 32 405 59 square kilometres Amsterdam being the only town characterized by the atmosphere typical of large cities a country with considerable agriculture and industry nevertheless is familiar with all the problems of allergic disease to the solution of which such early investigators as Storm van Leeuwen and Kremer devoted their energies

The subject on which the largest number of data are available is the incidence of allergy (1)

Orie conducting an inquiry in the north obtained the following results 0 59 p 100 asthmatic patients on a material of 40 000

Doeleman elaborated an investigation carried out by school medical officers among schoolchildren and obtained the following results 3414 of 269 015 children suffered or had suffered of asthma (1 2 p 100)

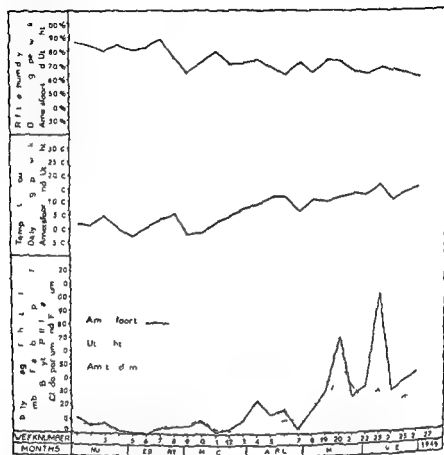
The present author elaborated the data obtained in medical examinations for enlistment the proportion of cases of bronchial asthma being found to be 0 933 p 100 in a number of 171 737 conscripts

All forms of bronchial asthma were reported asthma following contact with all sorts of pollen asthma due to fungi asthma caused by house dust attacks of asthma following and during bronchitis emotional asthma asthma like attacks due to pulmonary lesions as well as a wide variety of allergens and mixed forms of asthma

Vasomotor rhinitis due to contact with fungi dust bed fillings flowers foods etc etc hay fever from February (when catkins are flowering) to October (first night frost) from April to October from the end of May to

the middle of July (grasses) from May to September in August urticaria angioneurotic oedema ring worm, allergic eczema and contact eczema all these conditions are frequently observed and studied

The exact incidence of these conditions is unknown Franssen (2) report



GRAPH 1 — a) Annual review of the weekly average daily incidence of the spores of so called seasonal fungi collected at the same time in 3 different places in the Netherlands and the temperature and relative humidity of the outdoor atmosphere in the Central Netherlands

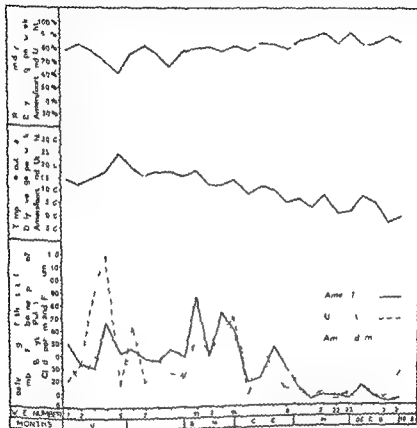
P J VAN DER WERFF *Mould Fungi and bronchial asthma* Leiden 1958

and a total of 524 found on ± 524 stu

Personal studies were done among nurses of medical services in sanatoriums and hospitals distributed throughout the Netherlands. The results obtained are shown in the graphs 1

Like the climate the various allergic diseases also are average in type. There is no form of allergic disease known to be especially or mainly common in the Netherlands.

Unfortunately, it is difficult to decide whether and in what proportion of cases allergic reactions tend to occur in typically Dutch trades and industries. One of our poets said: thinking of Holland I see broad rivers moving slowly through interminable lowland rows of countless poplars appearing



GRAPH 5 -- b) Annual review of the weekly average daily incidence of the spores of so called seasonal fungi collected at the same time in 3 different places in the Netherlands and the temperature and relative humidity of the outdoor atmosphere in the Central Netherlands

P. J. VAN DER WERFF *Mould Fungi and bronchial asthma* Leiden 1938

would like on the horizon. Meadows, fields of waving corn, cattle (though horses are disappearing from the country and the towns), these are found all over the world.

The clog making industry does not involve any problems the bulb growing industry is well known apparently bulb eczema is fairly common however as it only occurs during the short bulb cleaning period (July) however as it only occurs during the short bulb cleaning period (July) however as it only occurs during the short bulb cleaning period (July)

chitis are very apt to occur, . . .
ing to the official data subm . . .
Association allergic reaction . . .

very preliminary survey of an investigation recently carried out in a cigar factory offers no foundation for this optimistic statement cases of dermatitis and dyspnoea have been known to occur in this industry cases of bronchial asthma due to hypersensitiveness to fungi growing on tomatoes are known to occur in the tomato growing industry, cases of bronchial asthma vasomotor rhinitis and dermatitis are fairly common in flower nurseries (chrysanthemums have acquired particular notoriety as a cause of these conditions) little is known concerning the gin industry (distilling of gin)

Six of the largest gin distilleries were asked whether sensitivity reactions had been known to occur during distillation

Curiously enough the reply was that the management was not aware of any reactions in distilleries where alcohol was the material used in making gin Several managers even expressed the opinion that the handling of alcoholic agents has a disinfectant action

Likewise few if any reactions are claimed to occur in liqueur factories where workers handle herbs rinds peel etc

When flour is used for manufacturing purposes instead of alcohol matters become entirely different

One of the largest distilleries has two departments viz a malt and milling house and a distilling department Flour from maize rye and malting barley is used in both departments

Sensitivity reactions consisting in fits of sneezing asthmatic attacks and febrile symptoms occurring at night are observed in certain employees of this company Their condition was sufficiently severe to warrant a change of employment in a few cases only

Extensive investigations were carried out on the allergens most dreaded in the Netherlands

POLLENS in the land of willows and alders of fir and lime trees of many
and in wide
le of Octo-
ides a plant

chart and an extensive list of grasses, plants and trees which may act as allergens as well as their flowering seasons

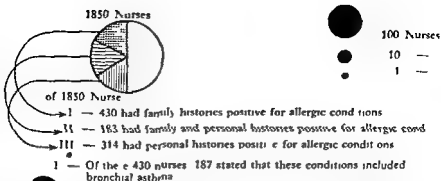
FUNGI One did a detailed study on spores van der Werff studied fungi (graph 2) in conjunction with Professor Johanna Westerdijk

The latter author (4) stressed the fact that the most common fungus is not always the most important allergen and that an extensive knowledge of the various culture media required is essential in the isolation and cultivation of fungi

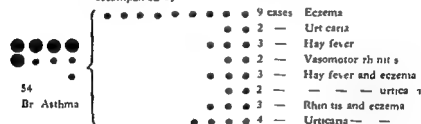
Two seasonal peak incidences of asthma are attributed to fungi, that during the period from February to March and that during the period from the middle of August to the middle of October

ANIMALS When cattle are put in the stall this causes attacks of asthma in a number of farm house occupants In addition there is the condition known as milkers eczema

Besides cats and dogs, canaries (and canary seed) are frequently found to



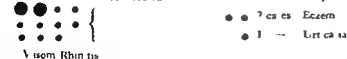
III — Of these 314 nurses 54 were affected with bronchial asthma accompanied by



In addition to the above cases 49 nurses were affected with hay fever accompanied by



29 were affected with vasomotor rhinitis accompanied by



123 were affected with urticaria accompanied by



128 were affected with eczema
(of these 99 stated having had no other form of allergic disease)

give rise to vasomotor rhinitis. An old superstition carries the pigeon into the bedrooms of patients with allergic eczema: the pigeon is assumed to draw the eczema away from the patient and towards itself.

HOUSE DUST this is the most common allergen studied in detail by Storm van Leeuwen (5). Skin tests were found to be positive in 83.7 p. 100 of 1,000 cases in asthmatic patients and in 76 p. 100 of 200 cases of vasomotor rhinitis (6). House dust frequently causes sneezing or dyspnoea on awaking at home in the evenings during week ends on days off spent at home during the spring cleaning season which has acquired such notoriety in Holland in the early part of spring and in autumn when life indoors is again becoming increasingly active.

BED FILLINGS mattresses pillows and eider downs filled with Alpine grass sea weed straw feathers or kapok play an important part in our lives. Hypersensitiveness to feathers is fairly common pure hypersensitiveness to kapok is fairly rare though hypersensitiveness to kapok which has undergone

151

FOOD when an allergic origin is suspected in cases of asthma rhinitis urticaria strophulus or eczema occurring in the Netherlands and food may be the offending substance the patient is usually placed on a standard elimination diet in which chocolate, fish pork eggs spinach endive tomatoes and if need be milk and pulses are prohibited. Kremer believed food allergy to be of considerable importance and therefore there even was an industry which marketed food extracts for use in intradermal tests and supervised by Kremer.

CONTACT ALLERGENS bakers' itch and brick layers' itch are particularly common (graph 3). The work done by Mali and Malten in the field of social welfare has been of great importance with regard to these forms of disease as the Government Insurance Bank regards only a few types of occupational eczema as coming within the scope of the workmen's compensation act. Detailed histological studies and accurate examination of the constituents of substances handled by the workers showed that the view according to which only a few substances were recognized as the causative agents in eczema within the meaning of the workmen's compensation act was no longer tenable.

INFECTIONS when their histories are taken many patients with asthma and rhinitis state that they feel much better in a winter marked by hard frost than they do in winters during which the weather is unsteady. Influenza and bronchitis also are much more common in mild winters. The time of onset of a large number of asthmatic attacks, both those occurring for the first time and recurrent attacks probably is the period following about of influenza or bronchitis. In addition symptoms of bronchitis often appear as complications. Mulder (8) who did extensive studies on the subject drew particular attention to *Haemophilus influenzae* as a highly important factor in infections of the bronchi. In addition to courses of antibiotics and general measures designed to increase resistance autovaccines and standard vaccines are also used in a large number of cases with a view to treating both the primary and the secondary complicating bronchitis in order to prevent subsequent attacks of bronchitis. Other sites of bacterial infection (ton

side nasal sinuses gall bladder etc.) are treated with autovaccines as well as courses of antibiotics and surgical procedures

When the dosage is carefully determined, responses being closely supervised fresh vaccines prepared several times if necessary and sufficient patience exercised extremely favourable results may frequently be obtained

When a clash occurred between two theories on the interrelationship bet

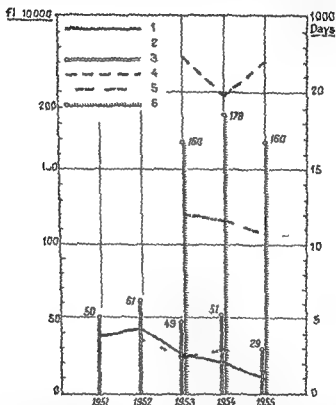


FIG. 3 — Since only in the course of 1955 was decided that cement eczema has to be considered as an occupational disease according to the accident insurance law of 1947 the records of this occupational disease are limited to the years of 1953 till 1955 included

Moreover the remark has to be made that as net charges are to be considered all payments consequently as well those already effected as those that have still to be effected

The administration costs are not included in these amounts

- 1 paid amount of money because of bakers eczema
- 2 lost days of work because of bakers eczema
- 3 number of cases with bakers eczema
- 4 paid amount of money because of cement eczema (in 10 000 guilders)
- 5 lost days of work (in 1000 days)
- 6 number of cases with cement eczema

ween sinusitis and bronchiectasis, that of infection haute on the one hand and that of infection basse on the other, this give rise to an interesting

patient as well as detailed histories. The patient is extensively examined. Stories claiming that tuberculosis passed unnoticed in a patient with bronchitis whereas his begonia allergy was detected and treated, and that the case in which treatment by an allergist was most successful was that in which he prohibited the use of meat to a strict vegetarian following skin tests have no foundation in actual fact.

Physical examination laboratory tests X raying with a view to studying the general condition of the patient examination for complicating diseases or focal infections if any frequently are preliminaries to actual testing for allergy. Scratch tests prick tests and intradermal tests are all made. As a rule from 60 to 80 routine extracts of inhalant and food allergens are used in the initial examination as well as extracts prepared in view of the history. In determining the concentration of the extracts it is usually assumed that the latter should not elicit reactions in normal subjects the response elicited in an individual known to be hypersensitive to this extract being marked though not too intense.

As a rule the extracts are prepared in accordance with Coca's specifications the method adopted by Maunsell (boiling in a water bath for 30 minutes on three consecutive days) being found to be very useful in preparing extracts of various inhalants. Van der Werff stressed the fact that the choice of a correct culture medium (varying with the different fungi) and utilization of the fungi at the correct stage of growth are essential in preparing fungus extracts. Except when testing for bacteria little value is attached to skin tests of the delayed type.

Besides skin tests inhalation provocation tests (Orten Cate) (10) are also used in examining patients for respiratory allergy the Prausnitz

are mainly used in urticaria in which skin testing for allergens usually fails.

The patch test is particularly useful in testing for contact eczema.

Studies showed nephelometry (Cormane) (11) to be of doubtful value. It continues to be difficult to convince the majority of physicians of the value of making a skin test prior to starting another treatment with antiserum or antibiotics. The Utrecht school of van Hoogenhuyze Julius Hamburger and Winkler attached considerable importance to detailed examination of the sputum as well as examination for focal infection and treatment with autovaccines. In a number of cases the vaccine is prepared on the basis of strongly positive bacterial tests. Binkhorst and Quarles van Ufford (12) made extensive tests for allergy in patients with chronic uveitis the main findings being strongly positive skin tests for bacteria.

In addition to testing for possible foci complications and causative allergens considerable value is attached to the answer to the question as to whether a patient may be defined as allergic family history of allergy personal

history of allergic disease examination of the blood, sputum, nose, etc for eosinophils (Franssen Voorhorst Savelberg) (13) and other symptoms regarded as allergic such as hypotension low blood glucose levels diminished or increased basal metabolism low stomach acid levels low adrenal function tests changes in the chemical composition of the blood occasional changes in the electroencephalogram etc etc These tests as well as examination by a psychiatrist and investigations carried out by welfare workers are extremely valuable diagnostic aids in difficult cases

Detiled studies on clinical cases by the team of investigators of the Diaconessenhuis Utrecht engaged in the study of asthma (including an allergist who introduced the patients to a pediatrician a cardiologist a chest physician a roentgenologist an otologist 3 psychiatrists and a welfare worker) brought home the fact that a consideration of the entire background is essential in treating these patients in whom several factors are often mixed up together patients with true allergy like those with genuine nervous asthma or having a true psychosomatic constitution are relatively uncommon in this group (14)

Vossenaar and Quarles van Ufford (15) did extensive histopathological studies on the lesions of urticaria which revealed marked differences between the wheals due to allergic urticaria and those observed in positive skin tests on the one hand and the lesions observed in congelation urticaria and factitious urticaria (dermographism) on the other The cellular infiltration which is an outstanding feature in the former group, was always found to be entirely or almost entirely absent in the latter group

TREATMENT — Treatment with antihistaminics (graph 4) often conti-

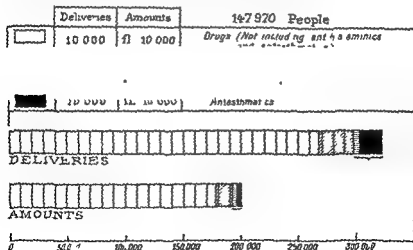


FIG. 4

nued over prolonged periods and grass pollen desensitization therapy (5 proprietary pollen extracts for use in complete courses of treatment are readily available) are much in vogue so that these methods are even used in the treatment of other patients with vasomotor rhinitis showing symptoms

of hay fever and therefore labelled accordingly. Preventive treatment is given from January to May when treatment is discontinued by some practitioners whereas others continue administering a maintenance dose during the hay fever season, perennial treatment having found little acceptance to date. Results usually are satisfactory in patients subjected to a detailed preliminary examination. There are difficulties in treating certain patients as they continue to respond by severe attacks of urticaria or asthma even when small doses are administered. The methods adopted in these cases are preliminary treatment with antihistaminics, ACTH protection or injections into the skin which has been previously cooled with ice.

Naturally allergists also frequently use courses of treatment with house dust extracts fungus extracts extracts of flowers and pollen occasional extracts of human and animal hair, and extracts of bed fillings some allergists using auto-vaccines administered percutaneously and subcutaneously. Histamine and staphylococcus toxoid are widely used in the treatment of patients with dermatitis. The scheme of dosage varies to some extent initially injections are made three times weekly the dose and the interval between injections then being gradually increased the ultimate dosage consisting in one injection made at monthly intervals. The extract is administered subcutaneously or intradermally larger doses being given partly intradermally and partly subcutaneously.

Treatment is continued over prolonged periods patients with hay fever being treated for years on end, while fungus and dust extracts are also administered for periods of several years.

Oral desensitization is occasionally carried out in severe cases of food and drug allergy (e.g. eggs milk aspirin) the result being that any contact with

cortisone ACTH given intramuscularly and by intravenous drip (the choice of drug was often found to be an important factor, as well as the animal (swine cow) from which it was prepared), preparations of penicillin having a delayed action and courses of prednisolon are mainly used in the severe acute stage.

These drugs are also used in a number of carefully selected chronic cases which anyway are in danger of disability. On the whole practitioners continue to be hesitant about using these agents in infants and young children. An expectant attitude is usually adopted in these cases.

An important finding was that reported by van Geuns (16) and verified by others who detected a large number of eosinophils in the sputum in a number of cases of tuberculosis showing little if any improvement treatment with multergan (in which the atropine like side effect also was beneficial) occasionally produced a striking improvement in these cases.

There are no spas and mountains in the Netherlands but moving from a large town to the heath or seaside from a humid river district to dry sandy soil from the seaside to the heath or vice versa occasionally had a beneficial effect, especially in cases of rhinitis and bronchial asthma.

The out patient and clinical departments of the 7 allergists (to about 2150 licensed specialists and about 4200 family practitioners) are available for treatment and those specializing in other branches of medicine

sometimes are also interested in certain forms of allergic disease dermatologists widely experienced in the field of allergology are interested in allergic dermatitis Professor van Dishoeck's students being mainly concerned with allergic diseases of the nose

Increasing general interest is being taken in bronchial asthma Initially activities in this field were confined to Professor Orie's hospital in Groningen (the work done by Groen as well as that of Stokvis and Welman in the field of psychosomatic medicine deserves special mention) but the declining incidence of tuberculosis has resulted in the use of sanatoriums for other purposes such as the treatment of asthma Large numbers of patients are examined in De klokkenberg inhalation tests being mainly used in these cases whereas the Kommingen Emmahliniek is especially concerned with the treatment of chronic patients the methods used in this hospital (e.g. desensitization etc.) also including treatment in activity groups occupational therapy sociotherapy vigorous psychotherapy and relaxation therapy

Centres for asthmatic children such as Heideheuvel and Wille mijntje starting as centres enabling a change of environment and developing into complete hospitals for asthmatic patients with a large staff of consulting specialists have proved their usefulness over a period of several years

Several of those interested have joined the Dutch Society of Allergy established by van Dishoeck and Kremer in 1948 Kremer being the first chairman of the society The society has a membership of 80 it meets twice annually and sometimes a third meeting on a special subject was convened

Three meetings resulted in the publication of a booklet by the Stenfort Kroese Publishing Company Antihistaminica Mind and allergy and Hay fever

A fourth booklet The histopathology of allergic disease is in the press As scientific societies also have to look after the social interests of their members the founders and allergists are united in a special allergy group which protects the interests of allergists To be admitted as a member of this

spei
mit
laying down training requirements supervising training courses and registering specialists

Since September last requirements for training as an allergist are as follows

- period of training 5 years viz
- a three years course in internal medicine in an A hospital (the instructor may order that the first year be spent somewhere else (laboratory of physiology serology fungus or sputum research)
 - one year to be spent in an A hospital for children's diseases skin diseases diseases of the ear nose and throat a psychiatric establishment or an institute of medical psychology as desired
 - one year to be spent in a department of allergology (hospital out patient department)

To be recognized as an allergology instructor certain requirements relating to character teaching abilities library scientific interests the organiza

tion of evenings in which papers are read a sufficient number of patients and opportunities for hospitalization have to be complied with

The Society has set up two committees To begin with there is the Drugs Committee for allergic disease which promotes research (such as the current studies on recent views regarding the local action of antihistamines on the skin and investigations on a generally effective indifferent ointment base)

Another committee is the Standardization of Vaccines and Extracts Committee This committee organized a day of study on the subject This has had the useful effect that since then the expiration date has been accurately stated on several extracts marketed in the Netherlands

One of the allergists also is on the staff of a university the Leyden University Hospital for Diseases of the Ear Nose and Throat has a department of allergy where a considerable amount of research is being done under the direction of Professor van Dishoeck a specialist in diseases of the ear nose and throat and R Voorhorst an allergist

Further university training as an allergist is provided for by the other departments of medicine Lectures on immunology involve a detailed theoretical discussion of allergology, during the years of hospital training classes are held in hospitals for internal medicine as well as hospitals for diseases of the lungs skin diseases and diseases of the ear nose and throat

Allergists are frequently invited to read papers at medical classes and local meetings of the Society

Though the teaching of allergy to students is merely in its infancy public interest has developed to a far greater extent Since the shafts of Storm van Leeuwen's allergen free chamber have been pointing up high into the air people have become accustomed to terms such as cat asthma feather asthma hay fever chocolate urticaria etc etc The psychosomatic school of medicine however has set its mark on the attitude adopted towards these conditions Allergic eczema is often called nervous eczema and bronchial asthma is referred to as nervous asthma people have come to realize the fact that mortality from tuberculosis is constantly declining whereas that from bronchial asthma is increasing (graph 5) Moreover in the more and more ordered society of to day people are constantly being confronted with the problem of chronic disease

The mere statement that an applicant has a history of bronchial asthma is sufficient reason for a large number of industries to reject him for fear of absenteeism or excessive disability and other pension benefits

Examination for enlistment often the first medical examination to be undergone by the young men also frequently causes disappointments The Inspector of the Army Medical Corps (Land and Air Forces) kindly supplied the following data Individuals having mild attacks of asthma at irregular intervals for instance during the flowering season of certain plants on eating certain foods etc may not be classified higher than A3 All those showing more severe forms of asthma corroborated by reliable certificates and the detection of pronounced symptoms (rhonchi, eosinophilia low and not freely movable lung borders) are classified as A5 and rejected as unfit for military service

Vasomotor rhinitis need not necessarily be a reason for classifying a man lower than A1 in the more severe cases the men will be classified as A2 or A3

Individuals affected with mild hay fever or having occasional severe attacks may be classified as A1. A pronounced and reliable history of mild hay fever will result in classification as A2. In the event of severe hay fever individuals are classified as A3.

Subjects affected with atopic dermatitis will usually be classified lower than

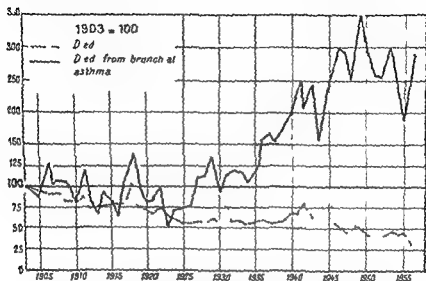


FIG 5 — Asthma deaths

The low(er) figures for 1955 may be explained by the fact that an inquiry into the incidences of asthma during that year was held by the medical officer of the Central Bureau of Statistics. The replies received enabled a sharp differentiation between (allergic) bronchial asthma, asthmatic form chronic bronchitis and (solely) psychogenic asthma. As a result bronchial asthma was less common as a cause of death during 1955; on the other hand chronic bronchitis as a cause of death and to a lesser extent the group of psychoneurotic/somatic diseases were rather more common.

A1: the severity and extent of the lesions will decide whether they are to be rejected as unfit (A5) or classified as A2 or A3.

Those classified as A1 may be assigned to duty with all arms and branches of the service.

Those classed with lower categories are assigned to lighter duties; thus those classified as A3 are only assigned to administrative, technical or administrative and technical duties.

During their term of military service soldiers classed with too high categories at the initial medical examination and therefore assigned to duties for which their condition renders them unfit or not well suited may be classified again or rejected as unfit for military service. If they are not turned down as unfit but merely placed in a lower category (A2 or A3) new training recommendations (duty) may be made.

As a rule this occurs at the re-examination made during basic training (so-called Tilanus examination) 6 weeks after joining up. However these

soldiers may even be classified again at a later date and, if necessary assigned to other duties in which their condition will cause little if any trouble

The rules followed in the Royal Navy are virtually identical

(1) Individuals with allergic disease usually are not passed fit for military service with the proviso that the history is a vital factor in forming an opinion on these cases

(2) When allergic conditions become apparent in individuals on military duty any rejections as unfit will be judged from one case to another and made dependent upon a variety of factors such as being suited or not suited for particular duties or for serving in a ship, being sent to the tropics stationing in a particular type of ship in connection with the branch of service etc etc

(3) Conscripts of the group referred to under (2) usually will be more readily rejected as unfit than professional soldiers

The difficulties involved in this type of medical examination are apparent from the standards imposed by one of the largest companies in the Netherlands the Netherlands Railway Company who require that a railway worker employed in the safety department shall be able to cope with the specific requirements of a difficult field of duty

Accordingly applicants for these posts will have to show several positive qualities only stable, sthenic well adjusted individuals in good health and having a large tension are being eligible

Experience has shown that individuals predisposed to asthma or having a history of similar conditions who have been passed fit frequently meet with great difficulties in this sphere of work as soon as their condition becomes apparent which nearly always is the case These are persons who are difficult to employ and very difficult to re employ on re examination

In addition there is the fact that disturbances of consciousness and impairment of the power of concentration resulting from their condition (fits of coughing and black outs due to disturbances of the circulation in the brain) or from treatment (frequently consisting in the administration of sedatives hypnotics or both or ephedrine like drugs having side effects characteristic of stimulator amines) cannot be tolerated in the safety department of the company

Therefore passing these individuals as medically fit is not justifiable Requirements also have to be strict in the case of applicants for posts other than those in the safety department as the large number of those rejected as unfit for employment in the safety department will have to be assigned to non hazardous duties Accordingly these posts cannot be filled by partially disabled members of society

The rigid organization of society creates an urgent need for safeguarding against contingencies taking out sickness insurance policies for examination and treatment in out patient departments examination and treatment in a hospital, several times if need be admission to a centre for asthmatic patients over prolonged periods in the event of social or medical indications benefits on account of loss of income during sickness and finally having a proper life insurance

There has been marked improvement in this regard Formerly the presence of bronchial asthma was a reason for excluding all diseases of the

respiratory tract from a sickness insurance whereas to day policies can frequently be taken out against all forms of disease if at a slightly higher premium. In the past the company was entitled to discontinue an insurance once a benefit had been paid to day the policy usually contains a clause stating that the company cannot cancel the insurance on account of benefit.

Insurance against admission to so called centres is being contemplated. A lot of work will yet have to be done until conditions can be called ideal but there is no mistaking the improvement obtained. The problem of life insurance is rather more complicated as life insurance companies do not take a similar attitude in regard to this matter but frequently adopt widely different views which may even result in competition. In a case of bronchial asthma one company may take the view that a life policy can only be taken out at a much higher premium whereas another will arrange an ordinary insurance without hesitation. With the exception of very severe cases of emphysema certain companies are prepared to enter into an ordinary contract of insurance provided the policy is taken out up to the 60th year of life. Matters then become difficult when a policy up to the 65th year of life is desired. However the increasing interest in the life insurance business is accompanied by an increasing interest in the problem of bronchial asthma.

The combined influence of members of the I A A can be expected to do much towards achieving a better approach to these problems.

Co-operation between sociologists and physicians a co-operation which will have to be intensified during the next few years is particularly essential in the study of the position in society of patients with chronic allergic disease especially those with bronchial asthma and allergic eczema and to a lesser degree those with severe rhinitis and urticaria.

SUMMARY

The Netherlands know the problems of the lower countries with sea climate rivers humidity and the other side heath and woods.

Bronchial asthma is found in about 1 p. 100 allergic diseases in general in ± 30 p. 100.

No special Dutch allergens seem to exist. Extremely important are house-dust fungi and infections.

Therapy is after intensive examination usually not only anti-allergic but also psychosomatic treatment physiotherapy etc. In many cases the 7 allergologists work together with other specialists in a team.

There is no University teaching in allergology by allergologists but the Neth. Society of Allergy has been able to publish several books about allergy topics.

Big problems exist with regards to medical examinations for military service and for life- and health-insurance companies.

RI SUME

Les problèmes des Pays Bas sont ceux de tous les territoires situés aux basses altitudes où le climat est maritime humide les rivières nombreuses ainsi que les landes et les bois

L'asthme bronchique atteint environ 1 p 100 de la population alors que pour l'ensemble des maladies allergiques la proportion est de 30 p 100

Il ne semble pas y avoir d'allergènes spécifiques aux Pays Bas Les allergènes les plus communs sont la poussière domestique les moisissures et les agents d'origine infectieuse

Les thérapeutiques employées sont basées non seulement sur la médication anti allergique proprement dite mais aussi sur la physiothérapie et les traitements psychosomatiques

Dans la plupart des cas les sept médecins allergologues effectuent en collaboration avec d'autres spécialistes un travail d'équipe

Il n'y a pas dans les universités de cours d'allergologie faits par des allergologues mais la Société Néerlandaise d'allergologie a pu publier plusieurs ouvrages sur l'allergie

Les examens médicaux avant l'incorporation des militaires et ceux pratiques pour les Compagnies d'Assurance Vie et d'Assurance Santé posent d'importants problèmes

ZUSAMMENFASSUNG

Die Niederlande kennen die Probleme der tief gelegenen Länder mit Seeklima Flüssen und Feuchtigkeit und andererseits mit Heiden und Wäldern

In 1 p 100 findet man Bronchialasthma allergische Erkrankungen im allgemeinen in 30 p 100

Es dürfte kein eigenes Allergen für Holland geben Sehr wichtig sind der häusliche Staub Pilze und Infektionen

Nach einer genauen Untersuchung ist die Behandlung nicht nur anti allergisch ausgerichtet sondern auch psychosomatische Therapie Physiotherapie u. a. werden vorgenommen In vielen Fällen arbeiten die 7 Allergologen mit anderen Spezialisten in einem Team zusammen

Es gibt keinen Universitätsunterricht von Allergologen über Allergologie aber die holländische Allergiegesellschaft war in der Lage einige Bücher über Allergieprobleme zu veröffentlichen

Grosse Probleme bestehen hinsichtlich der ärztlichen Untersuchung für den Militärdienst und für Lebens- und Krankenversicherungsgesellschaften

RESUMEN

En Holanda se presenta el problema de zonas bajas con clima marítimo ríos y humedad y por otra parte landas y bosques

El asma bronquial se encuentra en alrededor del 1 p 100 y las enfermedades alérgicas en general en más o menos el 30 p 100

No existen alérgenos típicamente holandeses El polvo doméstico los

hongos y las infecciones son extremadamente importantes. Las medidas terapéuticas se deciden luego de una investigación clínica exhaustiva y en general no sólo es anti alérgica sino que se acompaña de tratamiento psico-somático psicoterapia etc. En muchos casos los 7 alergistas trabajan en equipo con otros especialistas.

No hay enseñanza universitaria sobre alergia pero la Sociedad Holandesa de Alergia ha podido publicar varios libros sobre diversos temas de alergia.

Existen problemas importantes con respecto a los exámenes médicos efectuados para el servicio militar y para los seguros.

REFERENCES

1. OMIE (N. G. M.) in DOELLEMAN *Sociaal Geneeskundige Studies over Asthma Bronchiale Van Gooctum Assen* 1957
DOELLEMAN (F.) *Sociaal Geneeskundige Studies over Asthma Bronchiale Van Gooctum Assen* 1957
GROEN (J.) in MUNTENDAM *T. v. Sociale Geneeskunde* 535 543 1953
MUNTENDAM (P.) and SCHULLER (C. F.) *T. v. Sociale Geneeskunde* 535 543 1955
QUARLES VAN UFFORD (W. J.) *Proceedings First Int. Congress for Allergy* 113 118 1951
Allergie und Asthma III 2 104 110
2. FRANKEN (M. G. C.) *N. T. v. G.* 101 847 1957
3. *Ned. Ver. v. Allergie Hoofdoorts* Stenfert Kroese Leiden 1954
4. VAN DER WERFF (P. J.) *N. T. v. G.* 101 940-942 1957
5. STORM VAN LEEUWEN (W.) *Oorzaken en Behandeling van Asthma Bronchiale Hoofdoorts en verwante toestanden* Wolters Groningen 1922
6. QUARLES VAN UFFORD (W. J.) *Proceedings First Int. Congress for Allergy* 728 733 1951
Proceedings Spanish National Congress Barcelona 1957
7. BREMER (W.) *Asthma Bronchitis etc. van Holkema en Werendoff v. v. Amsterdam* 1940
8. MOLDER (J.) *Proceedings Meeting Neth. Soc. f. Allergy* 1951
Proceedings Meeting Int. Friends of Meeting Allergy Stenfert Kroese Leiden 1956
9. VERSTEEGH (R. M.) *N. T. v. G.* 100 2493 2494 1956
VERSTEEGH (R. M.) and SWIERENGA (J.) *N. T. v. G.* 100 2292 2298 1956
10. TEN CATE (J. H.) *Onderzoek bij astmapatienten naar overgevoelheid voor versloten allergen-extracten* Acad. Proefschrift Groningen 1954
11. CORMAN (R. H.) *Proceedings Meeting of the Neth. Soc. of Allergy Acta Allergologica* 9 221 1955
12. BICKHORST (P. G.) and QUARLES VAN UFFORD (W. J.) *Proceedings 3d European Congress of Allergology Firenze* 1956
13. FRANSSEN (M. G. C.) *De Histopathologie van de allergische aandoening* Stenfert Kroese Leiden in print
VOORNHORST (R.) *Ibid*
SAVELBERG (P. J.) *Ibid*
14. QUARLES VAN UFFORD (W. J.) *Int. Archives All and Appl. Imm.* vol. 11 no. 5 270-278 1957
15. VOSSENAAR (Th.) *De Histopathologie van de allergische aandoening* Stenfert Kroese Leiden in print
QUARLES VAN UFFORD (W. J.) *Proceedings 1st Meeting E. A. A. Brussels* 1957
16. VAN GEUNS (H. A.) *Geneeskundige Gids* 1957

causes typical hay fever pollen asthma dermatitis and occasional urticaria. There are three typical pollen seasons. The first, due to deciduous tree pollen, starts in April, varying in time with the latitude and the season, and rarely extending beyond the end of May except in more northern regions. The most common offenders are from the poplar family (very commonly planted freely in cities and towns), the maple, the birch, and the oak. In the different regions of Canada one or other type predominates. In the prairies trees are uncommon except in cities and present no problem. The tree pollen season is short, usually about five weeks. It is intense and causes very severe symptoms. Probably the number of cases of tree pollenosis is less than for grass or weed pollinosis.

Grass pollinosis is common and its season usually extends from late May to mid July although some scattered and less abundant species pollinate all summer and may account for a few late summer cases. Grasses occur freely in all populations. The most prevalent include the top (Agrostis) and brome grass. Each year with the abundance of air borne pollen which is of course related to weather conditions. Frequent rain may cause a huge growth of grass but the moisture causes the thin coated grass pollens to swell and disintegrate. Plantain is widespread across Canada. Much of it is the common plantain (Plantago major) which produces very little pollen and is unimportant clinically. The English plantain (Plantago lanceolata) occurs in some areas in eastern Canada and may present local problems in midsummer.

The most important pollen problem in Canada is that due to weeds. It is very common in the large populous eastern or central provinces of Ontario and Quebec i.e. in the region of the lower Great Lakes and upper St. Lawrence River. In the lower St. Lawrence region and in the Atlantic provinces the problem is much less but appears to be increasing. West of the Great Lakes the weed problem is increasing as it extends northward from the north central United States but decreases as one proceeds westward and is almost non-existent west of the Rocky Mountains.

The most important weeds are the ragweeds (species include *Ambrosia trifida* and *Ambrosia psilostachya*) as well as the marsh

1. ... the most common and frequent ...
... years is a major

Weed control has made little headway and as the country is opened up with roads and development of greater areas of population the weed problem increases. The ragweeds have marched westward from Winnipeg nearly 500 miles in a generation and appear to be continuing. Regions such as Port Arthur and Fort William at the western end of Lake Superior once hay fever refuges are now invaded. The Russian Thistle accidentally imported into the central plains area of the United States has now spread

northward into Canada where it became exceedingly abundant in the drought years of the 1930's

Mould spores are very plentiful in the air throughout the country. The common Saprophytes *Alternaria* *Hormodendrum* and *Helminthosporium* occur widely in the warmer months appearing as soon as the snow leaves the ground and disappearing with the first snow blanket. There is also a wide group of spores occurring with little seasonal variation throughout the year including *Penicillium* the Yeasts *Rhizopus* *Mompha* etc. Clinical sensitivity is common particularly in the prairie provinces. It undoubtedly accounts for the many cases with known hay fever whose symptoms start before the trees pollinate and persist after the frost destroys the weeds and until snow comes in November or December.

In agricultural areas most notably the Great Plains pathogenic fungus spores such as rust smut and bunt are very common varying in abundance each year and having a season of about four weeks. While these spores are quite allergenic as shown first by Cadham in 1923 and later proven by Wittich in 1937 our experience indicates that less than 10% 100 of the rural allergic population are affected and the problem is a relatively minor one clinically.

Industrial dusts are of course a very important source of allergy. Perhaps the most serious of these is grain dust. This term is a very general one but as in the case of house dust it is remarkably uniform allergenically. Various things in grain dust have been suspect such as saprophytic and pathogenic mould spores but the dust itself seems to be intrinsically allergenic. This is borne out by the fact that the crushing of grain as for feed or milling greatly enhances its allergenicity. There is a distinct variation in the dusts from wheat barley rye and oats but only in degree and generally sensitivity to one implies sensitivity to all. Grain dust allergy causes rhinitis asthma and a particularly severe form of atopic dermatitis. It is a serious problem to farmers and to those engaged in the grain trade. It is also an important problem near the great shipping grain terminals and mills and citizens of such cities as Fort William and Port Arthur at the head of the Great Lakes often suffer from it even if not engaged in any way in the grain trade. Farmers of course also suffer commonly from sensitivity to animal and poultry dust. Animals are important environmental problem in homes.

Furriers and those engaged in the great fur trade often suffer respiratory and skin allergy.

Other industries also present problems to the allergic sufferer and among these I might mention the pulp and paper factories and the smelters both of which produce highly irritant if not allergic gases. Smog is an uncommon phenomenon in Canada.

Food allergy is relatively common and presents no unusual features. Fish sensitivity is probably more common in the Maritimes. Due to a highly organized and extensive distribution system most of the population has a highly varied diet and there are few notable seasonal or special food problems. Drug sensitivity is becoming more common or more frequently recognized and differs little from that seen elsewhere. Penicillin sulpho namides and aspirin continue as major drug allergens.

In Canada it is probable that 60% 100 of respiratory allergy is due to

inhaled and environmental allergens or food. The remainder, the so called intrinsic cases, have a high degree of infectious factors.

The population is becoming highly conscious of allergy and probably is reflecting the popular situation in the U.S.A. Multiple cases in families are common and many people are becoming aware of the hereditary and environmental problems involved. Lay interest in allergy seems often to be ahead of that of the general medical profession.

There is a disturbing tendency among physicians for too frequent use of corticosteroids in allergic cases without adequate effort at simpler and safer management. This probably reflects a lack of experienced allergists in the country and a rather uniform neglect of the subject in undergraduate medical education. Fortunately more and more systematic teaching of allergy to medical students is appearing and in at least half of our medical schools some formal instruction is now being given and it is expected that more will gradually follow this path.

Much of Canada has been carefully surveyed for air borne allergens and more will be done. The relationship of climate to allergic disease is often still obscure although climate is too often blamed for a change in the patient's condition when a more rational explanation can often be found in his immediate environment. The farmer who is benefited by moving to the warmer but damper sea level region of the Pacific Coast may only be responding to his removal from grain or animal dust or weed pollen. Basic research into the fundamental processes of allergy is going forward chiefly in the laboratories of Dr. Bram Rose at the Royal Victoria Hospital and McGill University in Montreal and good clinical research is proceeding in several other centers.

SUMMARY

Allergy in Canada is basically much like that found elsewhere in the world and particularly like that of the United States of America. Canada's population is mostly white and is made up of large Anglo-Saxon and French groups with large Scandinavian, German and Slavic sections. There appear to be no allergic differences in the various racial groups.

While Canada is very large in area and occupies half of North America its population is largely concentrated along the southern borders which are temperate. The high arctic and subarctic regions are thinly populated and as vegetation is slight no important air borne allergens occur and the only clinically important allergens are animal and house dust and possibly furs.

A tree season of five or six weeks occurs in May and June. Grasses pollinate abundantly in June and July. The weeds which start to pollinate in late July and persist into September are the major source of seasonal allergy. Seasonal and perennial spore sensitivity is common and

and important. A tree season of five or six weeks occurs in May and June. Grasses pollinate abundantly in June and July. The weeds which start to pollinate in late July and persist into September are the major source of seasonal allergy. Seasonal and perennial spore sensitivity is common and

chiefly due to saprophytes. Rust spores are plentiful and antigenic but are not a major problem clinically.

Industrial dusts of various kinds are common allergens and a most notable one is grain dust which is a common serious offender. Because of the very cold winters and tightly closed heated buildings house dust is a very common and important allergen.

Food and drug allergy are common and present no special or unusual features.

Respiratory infections are particularly troublesome in the cold months when frequent epidemic waves occur and bother many asthmatics.

The people are becoming very conscious of allergy and its implications. Medicine is lagging behind with indifferent education of its students in the subject and a relatively small number of experienced or trained allergists in the country.

Research in allergy both clinical and botanical has gone forward in several centers and advanced basic research is proceeding at McGill University in Montreal.

RÉSUMÉ

Il n'y a pas de différence fondamentale entre l'allergie telle qu'on la rencontre au Canada, et telle qu'elle existe dans les autres pays du monde notamment aux États Unis.

La population canadienne est composée d'importants groupes ethniques Anglo Saxons et Français avec des apports nombreux de Scandinaves d'Allemands et de Slaves. Du point de vue de l'allergie il ne semble exister aucune différence entre habitants d'origines raciales diverses.

Territorialement la superficie du Canada est considérable puisqu'il représente la moitié de l'Amérique du Nord sa population est particulièrement dense le long de ses frontières sud où règne un climat tempéré.

Les vastes régions arctiques et subarctiques sont peu peuplées et comme la végétation y est rare on n'y rencontre pas d'allergènes atmosphériques. Les seuls allergènes ayant une importance clinique proviennent des poussières des animaux domestiques et peut-être aussi des poils de fourrures. Une autre zone très étendue est comprise entre la formation Pré Cambienne qui occupe une grande partie de la province de Québec les provinces de l'Ontario et du Manitoba. C'est une région de roches de lacs de cours d'eau et de forêts de conifères où peu de problèmes allergiques viennent se poser.

Dans les régions habitées et cultivées du Canada le rhume des foins est fréquent et son rôle important. La saison du pollen pour les arbres est de cinq ou six semaines en avril et mai. Les pollens de graminées sont abondants en juin et juillet. Les plantes sont la cause majeure d'allergie saisonnière et produisent leur pollen depuis la fin de juillet jusqu'en septembre. La sensibilisation saisonnière ou permanente aux spores est commune et due principalement aux saprophytes. Les spores de la rouille du blé sont abondantes et antigéniques mais ne posent pas de problèmes cliniques sérieux.

Les poussières industrielles diverses sont des allergènes communs plus

particulièrement la poussière des grains dont les méfaits sont sérieux et fréquents

La poussière domestique est elle aussi, un allergène fréquent et aux effets sérieux du fait que la rigueur du climat oblige les habitants à vivre dans des lieux particulièrement bien clos et chauffés

Les allergènes alimentaires et médicamenteux se rencontrent fréquemment mais ne présentent aucun caractère particulier ni inhabituel

Les infections respiratoires se passent particulièrement pendant les mois les plus froids ou de fréquentes vagues épidémiques apparaissent et viennent s'en prendre aux asthmatiques

Le public devient très averti de ce qui touche l'allergie et de ses conséquences possibles

La médecine suit avec un certain retard les progrès de l'allergologie l'enseignement médical témoigne pour cette matière de l'indifférence et il n'existe dans le pays qu'un nombre relativement restreint de médecins ayant reçu un enseignement allergologique et bénéficiant d'une expérience sérieuse dans cette matière

Les recherches allergologiques du point de vue de la clinique et de la botanique ont fait des progrès dans certains centres et des recherches fondamentales poussées sont en cours à l'Université Mc Gill de Montréal

ZUSAMMENFASSUNG

Die Grundlagen der Allergie in Kanada sind denen der anderen Welt und insbesondere denen der Vereinigten Staaten von Amerika sehr ähnlich. Die Bevölkerung von Kanada ist grösstenteils weiss und besteht aus grossen angelsächsischen und französischen Gruppen mit skandinavischen deutschen und slawischen Anteilen. Es scheint keinen Rassenunterschied hinsichtlich der Allergie zu geben.

Kanada ist flächenmässig sehr ausgedehnt und beinhaltet halb Nordamerika. Seine Bevölkerung ist stark in den milden Gegenden entlang der südlichen Grenzen konzentriert. Die sehr grossen arktischen und subarktischen Regionen sind nur dünn besiedelt und da die Vegetation nur schwach ist, kommen keine wichtigen Luftallergene vor und die einzig klinisch wichtigen Allergene sind tierischer und hauslicher Staub und möglicherweise Pelze. Ein anderer sehr grosser Landstrich wird von der Pra-Cambrien Zone eingenommen, die grosse Teile von Quebec, Ontario und Manitoba umfasst. Diese Gegend aus Felsen, Wasser und Nadelwäldern zeitigt nur geringe allergische Probleme.

In den bevölkerten und kultivierten Regionen von Kanada ist die Pollenkrankheit häufig und wichtig. Eine Baumsaison über 5 oder 6 Wochen besteht im April und Mai. Gräser blühen sehr stark im Juni und Juli. Die Kräuter beginnen Ende Juli zu blühen, bleiben bis in den September hinein und sind eine sehr wichtige Ursache für jahreszeitliche Allergien. Jahreszeitliche und dauernde Sporenerempfindlichkeit ist verbreitet und wird hauptsächlich durch Saprophyten hervorgerufen. Sporen des Getreidestrandes sind reichlich vorhanden und antigen, stellen aber kein sehr wichtiges klinisches Problem dar.

Gewerblicher Staub verschiedener Art ist ein verbreitetes Allergen.

besonders erwähnenswert ist der Getreidestaub der als ernstlicher Krankheitsauslöser allgemein ist. Wegen der sehr kalten Winter und der streng geschlossenen geheizten Häuser ist der hausliche Staub ein sehr verbreitetes und wichtiges Allergen.

Nahrungsmittel und Medikamentenallergie ist verbreitet und zeigt keine speziellen oder ungewöhnlichen Charakteristika.

Infektionen der Atemwege sind besonders störend während der kalten Monate wenn häufig Epidemien auftreten und belastigen viele Astmatiker.

Die Bevölkerung ist über Allergie und ihren Folgen sehr aufgeklärt. Die Medizin blieb durch eine in diesem Gebiet nur massige Ausbildung der Studenten und wegen einer relativ kleinen Anzahl von ausgebildeten und erfahrenen Allergiefachleuten in unserem Lande etwas zurück.

Allergieforschung sowohl klinische als auch botanische machte in einigen Zentren gute Fortschritte und fortschrittliche Grundlagenforschung wird an der McGill Universität in Montreal betrieben.

RESUMEN

La alergia en el Canadá es fundamentalmente igual a la encontrada en otros países y en particular a la de los Estados Unidos de Norteamérica. La población del Canadá es blanca en su mayoría y está formada por anglosajones y franceses y grupos menores de escandinavos, germanos y eslavos. Aparentemente no hay diferencias raciales desde el punto de vista alérgico.

Aunque el Canadá tiene una extensión enorme y ocupa la mitad de la América del Norte, su población está concentrada a lo largo de la frontera sur más templada. Las zonas árticas y subárticas están escasamente pobladas y la vegetación es tan poca que no hay prácticamente alérgenos en el ambiente. Los únicos importantes en esas zonas son los pelos de animales, el polvo doméstico y tal vez las pieles. Del mismo modo, la región precámbrica que ocupa gran parte de Quebec, Ontario y Manitoba, rocosa con muchos lagos y ríos y bosques de coníferas, presenta pocos problemas alérgicos.

En las regiones pobladas y cultivadas del Canadá, la polinosis es frecuente e importante. Hay una estación de árboles que dura unas seis semanas en abril y mayo; las gramíneas polinizan abundantemente en junio y julio. Las hierbas que comienzan a polenizar a fines de julio y persisten hasta septiembre son las más importantes. Es común la sensibilidad a hongos, especialmente saprofitos, estacionales y perennes. Los esporos de *Ustilago* son abundantes, pero a pesar de su alergenidad no constituyen un problema clínico serio.

Los polvos industriales de diversa naturaleza son alérgenos comunes y un caso notable es el del polvo de cereales que es un factor alérgico importante.

La alergia alimenticia y por drogas es frecuente y no presenta características especiales.

Las infecciones respiratorias son particularmente molestas en los meses fríos y se producen frecuentes epidemias que agravan a muchos asmáticos.

La gente se ha hecho muy consciente de las implicaciones alérgicas. La

medicina esta a este respecto en atraso con una deficiente educacion una cantidad relativamente pequeña de especialistas

Las investigaciones alergicas clinicas y botanicas se realizan en vario lugares y un programa de investigaciones básicas está en curso de ejecucion en la Universidad McGill en Montreal

GREAT BRITAIN

by

D A WILLIAMS

(Asthma and Allergy Research Unit Welsh National School of Medicine Cardiff
Great Britain)

PREVALENCE OF ASTHMA IN ENGLAND AND WALES

Stocks (1949) in a canvassed population of 37 458 persons aged sixteen years and over selected with proper regard to regional distribution and representation of urban and rural districts found the mean monthly prevalence of asthma from April 1946 to May 1947 to be 0.9 p 100. Asthmatics were included if they had had attacks within two months of being questioned.

The General Register Office of England and Wales under the guidance of its Chief Medical Statistician W P D Logan found from the practices of ten general practitioners in England covering a population of 36 889 persons of all ages as indicated by visits to their doctors for this complaint that active asthma between 1951-54 averaged 0.85 p 100 being 0.97 p 100 in 1951-52, 0.83 p 100 in 1952-53 and 0.74 p 100 in 1953-54. (Med Pop Sub No 9 HMSO)

Among young men aged 18-19 years examined for the Army 0.9 % were rejected on account of asthma (Williams 1951).

In an industrial town Barrow in Furness in North Western England Hamilton and Bendowski (1954) in their practice of 4 000 patients found 11 p 100 consulted them on account of asthma.

Grant (1957) in a medical study of 4 571 students (1950-51 to 1953-54 inclusive) in the University of Wales found that 1.9 p 100 had active asthma and 3.3 p 100 had or had had asthma.

I T T Higgins of the Pneumoconiosis Research Department Cardiff and myself have recently carried out a survey of the prevalence of asthma in 2 communities in South Wales in a mining valley and in an agricultural area (unpublished). The prevalence of active asthma was 1.4 p 100 in the males and 1.6 p 100 in the females. In men (all non miners) there was no significant difference in the prevalence of asthma in the 2 areas. In women asthma was more prevalent in the agricultural area.

The prevalence of pollen hay fever as indicated by patients consulting their doctors is 0.44 p 100 of males and 0.74 p 100 of females. The highest prevalence in both sexes is in the 15-44 age group 0.56 p 100 of

males and 0.67 of females (Med and Pop Sub N° 9) Grass pollen is the only accepted common cause of hay fever in Britain tree pollens accounting for some 1.0 p 100 only of all hay fever patients

Urticaria and angioneurotic oedema For all ages the prevalence as measured by patients consulting their doctors is 1.36 p 100 for males and 1.6 p 100 for females The highest figures occur in the 0-14 age group where 3.47 p 100 of males and 3.73 p 100 of females are affected (Med and Pop Subs N° 9)

Eczema and Dermatitis For all ages as measured by patients consulting their doctors eczema occurs in 1.43 p 100 of males and 1.37 p 100 of females The highest figures occur in the 0-14 age group 2.02 p 100 for males and 1.83 p 100 for females but in all age groups the prevalence is over 1 p 100 Dermatitis similarly has for all age groups a prevalence of 1.48 p 100 in males and 1.53 p 100 in females with little difference in the sexes or in age groups (Med and Pop Subs N° 9)

INCAPACITY FROM ALLERGIC DISEASES IN ENGLAND AND WALES

In 1953-54 asthma caused a loss of 4 600 000 working days i.e. 1.6 p 100 of the total days lost from all causes eczema and dermatitis a loss of 2 950 000 days 1.0 p 100 of the total for all causes urticaria 200 000 days and other allergic diseases 40 000 days making a total of 7 790 000 working days lost 2.8 p 100 of the total for all causes This figure of 2.8 p 100 compares with diabetes 0.6 p 100 pneumonia 0.7 p 100 appendicitis 0.9 p 100 duodenal ulcer 1.1 p 100 and gastric ulcer 1.3 p 100 Allergic diseases therefore caused a little more incapacity than duodenal and gastric ulcer combined It is calculated that the cost of sickness payments on account of this group of allergic diseases in 1953-54 was £2 378 000 asthma alone accounting for £1 350 000 (Williams in press)

During 1951 and the year 1953-54 male asthmatic claimants of sick benefit were 6.4 and 6.3 p 10 000 respectively of the working population for females the figures were 7.8 and 8.0 p 10 000 The mean duration of incapacity during 1951 and during 1953-54 for males was 47.0 and 43.5 days and for females 50.4 and 52.1 days Analyses of these official figures showed that it was the middle aged and elderly asthmatics those over 45 years who were specially liable to be off sick on account of asthma and that the least incapacity occurred in males in the 25-29 age group and in females in the 30-34 age group A further finding of some interest is that of 9 000 male asthmatics off sick on 5th June 1954 52 p 100 had not worked for 12 months 29 p 100 for over 2 years and 18 p 100 for over 5 years of 4 400 females incapacitated 59 p 100 had been so for over 12 months 50 p 100 for over 2 years and 32 p 100 for over 5 years (Williams in press)

Higgins and I in our survey found that of those with active asthma approximately a half (48 p 100) had no incapacity that just over 35 p 100 were just occasionally incapacitated while some 15 p 100 were frequently incapacitated (i.e. more than once a month)

DEATHS FROM ASTHMA IN ENGLAND AND WALES

I previously reported that for the period 1930-48 the death rate for asthma in England and Wales averaged 7.1 p. 100,000 of the population (Williams 1952). The published figures since that date are shown in Table I. These

TABLE I

*Deaths from asthma per 100,000 of the population
(Registrar General's Reports 1949-56)*

| YEAR | 1949 | 1950 | 1951 | 1952 | 1953 | 1954 | 1955 | 1956 |
|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Males | 8.2 | 7.7 | 8.8 | 6.7 | 6.4 | 5.9 | 5.8 | 5.3 |
| Females | 6.3 | 6.3 | 7.5 | 5.4 | 5.0 | 5.4 | 5.2 | 5.5 |
| Persons | 7.2 | 7.0 | 8.1 | 6.0 | 6.2 | 5.6 | 5.4 | 5.4 |

figures although showing a downward trend in the last few years are of course higher than those from most other countries and call for a brief comment. At Cardiff where there is a population of approximately 300,000 I was able to verify personally during a 5 year period 1951-55 an average of 13 deaths from asthma per year giving a rate of 5 p. 100,000. This clinical finding supports the general validity of the Registrar General's figures.

If, as we have reason to believe from our exceptionally high bronchitis death and morbidity rates (Oswald 1958) we in Britain have a greater tendency to respiratory infection than most countries, and then our relatively high asthma death rate may be due to an increased tendency to infective asthma. The somewhat lower death rate of recent years may be the effect of antibiotic therapy.

attended my clinics are set out in Table II. It is interesting that only a small percentage, especially in females, commence under the age of 5 years and that 70 p. 100 have their onset between the ages of 5 and 20 years. A comparison of the male and female percentages in age groups shows that female percentage figures similar to those of the male are 5 years later: i.e. in males 40 p. 100 under 10 years, 60 p. 100 under 15 years, 85 p. 100 under 25 years; in females 40 p. 100 under 15 years, 60 p. 100 under 20 years and 84 p. 100 under 30 years.

Of these 615 hay fever patients 209 or 34 p. 100 developed pollen asthma, 12 p. 100 of the males and 36 p. 100 of the females.

The ages of onset and sex of these 209 pollen asthmatics: 104 males and 105

TABLE II
Age of onset of hay fever (grass) in 615 patients

| AGE | MALES | | FEMALES | | MALES AND FEMALES | | MALE FEMALE RATIO | |
|---------|-------|-----|---------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|
| | No | % | No | % | No | % | | |
| 0-4 | 38 | 12 | 18 | 6 | 56 | 9 | 2 | 1 7 |
| 5-9 | 88 | 28 | 53 | 18 | 141 | 23 | 17 | 1 7 |
| 10-14 | 63 | 20 | 47 | 16 | 110 | 18 | 13 | 1 1 |
| 15-19 | 39 | 12 | 60 | 20 | 99 | 16 | 1 | 1 5 |
| 20-24 | 43 | 13 | 40 | 14 | 83 | 13 | 11 | 1 1 |
| 25-29 | 21 | 7 | 30 | 10 | 51 | 8 | 1 | 1 4 |
| 30-34 | 12 | 4 | 19 | 6 | 31 | 5 | 1 | 1 6 |
| 35-39 | 8 | 3 | 15 | 5 | 23 | 4 | 1 | 1 8 |
| 40-44 | 4 | 1 | 6 | 2 | 10 | 2 | 1 | 1 3 |
| 45-49 | 2 | 1 | 5 | 2 | 7 | 1 | 1 | 2 3 |
| 50-54 | | | 2 | 1 | 2 | — | — | — |
| 55-59 | 1 | | — | — | 1 | — | — | — |
| 60 plus | 1 | | — | — | 1 | — | — | — |
| TOTAL | 320 | 101 | 295 | 100 | 615 | 100 | | |

females are set out in Table III. In the same Table are also set out the ages of onset and sex of 487 patients (274 males 213 females) with *asthma (unselected)* their only selection being that they were considered undoubted cases of asthma were consecutive patients attending the clinic and resident in Cardiff. We have accepted as our definition of asthma those in whom typical recurring spontaneous attacks of dyspnoea and wheeziness

TABLE III
Comparison by age of onset and sex of 487 asthma patients (unselected) and 209 grass pollen asthmatics at Cardiff

| AGE | ASTHMA PATIENTS (unselected) | | | GRASS POLLEN ASTHMA ONLY | | |
|-----------------|------------------------------|--------|-------------|--------------------------|--------|-------------|
| | Male | Female | Male Female | Male | Female | Male Female |
| 0-4 | 50 | 28 | 40 | 7 | 7 | 7 |
| 5-9 | 17 | 15 | 16 | 28 | 12 | 20 |
| 10-14 | 8 | 6 | 7 | 18 | 7 | 12 |
| 15-19 | 7 | 8 | 7 | 15 | 26 | 21 |
| 20-24 | 8 | 16 | 11 | 11 | 26 | 23 |
| 25-29 | 6 | 12 | 8 | 9 | 15 | 9 |
| 30-34 | 4 | 14 | 8 | 2 | 7 | 3 |
| 35-39 | | 1 | — | — | — | — |
| 40-44 | | | | | | |
| 45-49 | | | | | | |
| 50-54 | | | | | | |
| 55-59 | | | | | | |
| 60 plus | | | | | | |
| No. of Patients | 274 | 213 | 487 | 102 | 107 | 209 |

occured and all were carefully questioned and full examined with ancillary aids whenever indicated

The striking feature is the early age of onset in the males 50 p 100 under the age of 5 years After 25 years of age in males 18 p 100 only developed asthma while in females over 25 years of age 43 p 100 commenced asthma Comparison of these unselected asthmatics with the pure pollen asthmatics shows that under the age of 5 years there are big differences in the percent ages This lends support to our clinical findings that asthma under the age of 5 years is only in a comparatively small percentage dominantly allergic infective and psychological factors being dominant in the majority

AEROBIOLOGICAL INVESTIGATIONS IN BRITAIN

Pollen studies have now been carried out at some 14 stations covering Britain and continuously at Cardiff from 1942 onwards (Hyde and Williams 1953 Hyde 1955)

The average grass pollen count for the season on the gravity slide at Cardiff 1943 56 was 2 097 grains on 1 sq cm During the 14 years concerned the count varied very widely ranging from 45 5 p 100 of average in 1956 to 146 0 p 100 in 1952 The highest daily count (265 grains on 1 sq cm 14th June 1952) probably corresponded with an atmospheric concentration of 500 grains per cubic metre or more (Hyde 1952 Hyde unpublished)

Some trees produce significant quantities of airborne pollen most of them in the Spring thus the average annual incidence of oak (*Quercus*) pollen at Cardiff (which may probably be regarded as typical of southern Britain) is 17 p 100 of grass pollen of birch (*Betula*) 8 p 100 and ash (*Fraxinus*) 7 5 p 100 plane trees (*Plantanus*) are extremely numerous in central London only where the incidence of this pollen may rise to over 110 p 100 of the average grass pollen incidence at Cardiff The flowering seasons of the different trees vary from year to year and their pollen production much more so even the most abundant falling in certain years to below 10 p 100 or even below 5 p 100 of average (Hyde 1956)

Nettle (*Urtica*) is outstanding among herbaceous pollens (weeds) its average annual incidence in some years approaches that of the grasses (Hyde unpublished (a)) In the autumn after the herbaceous pollen season pollen is virtually absent from the air

Mould spores Aerobiological investigations covering most of Britain (Cardiff Llandough London Cambridge Harpenden Southampton Liverpool York and Edinburgh) have shown that 96 p 100 of the catch on culture plates belonged to one or other of 11 genera only 6 of which had a summer predominance viz *Cladosporium* (*Hormodendrum*) *Pullularia* *Epicoccum* *Botrytis* *Alternaria* and *Candida* By far the most abundant was *Cladosporium* (*Hormodendrum*) which made up 37 8 p 100 of the total catch while *Alternaria* accounted for only 1 0 p 100 (Richards 1954 Hyde Richards and Williams 1956)

Of recent years the gravity slide method of trapping spores has been superseded by the Hirst volumetric spore trap (Hirst 1952) This apparatus catches spores much more efficiently spores of different sizes being caught

almost equally efficiently and it is less affected by wind speeds. Basidiospores have been shown to occur in the air in such abundance as to merit serious consideration as allergens (Gregory and Hirst (1952) and one of them *Merulius lacrimans* (dry rot) has been proven to be antigenic (Frankland and May 1951). Gregory and Hirst (1957) have shown that in the summer hyaline basidiospores (chiefly *sporobolomyces*) accounted for 31 p 100 of the total catch as against *Cladosporium* 46 p 100 and pollen 1 p 100.

INVESTIGATIONS OF ALLERGENS

The detection of allergens is made from the history, skin testing by the prick and or the intradermal methods by trial dieting and by inhalation tests. Skin testing is used routinely for the common foods and inhalants while the more unusual allergens are only used if the history is suggestive. Skin testing with bacterial extracts in asthma has been disappointing over a limited period in no case have we been able to confirm the clinical significance of a positive skin test by a positive inhalation test. Delayed positive skin reactions may or may not have clinical significance in asthma.

Inhalation tests have been carried out extensively for a number of years in this country by Herxheimer (1952) and are interesting an increasing number of physicians concerned with asthma. Over the last 12 months by the selection of patients with an adequate ventilatory reserve by care with proper dosage and by having isoprenaline solution ready to introduce into the circuit we have found these tests of considerable practical value in confirming or otherwise the role of inhalants such as house dust mould spores and pollen.

Undoubtedly the commonest cause of inhalant allergy is house dust. Of 396 unselected cases of asthma skin tested by the intradermal method 25 p 100 gave a markedly positive reaction. In a group dominantly allergic 50 p 100 gave a markedly positive skin reaction. Grass pollen by the prick method in 254 asthmatics gave a markedly positive reaction in 15 p 100. 35 p 100 in the dominantly allergic group. Feathers is another common inhalant allergen giving a markedly positive skin test by the intradermal method in 11 p 100 of 273 patients and in 23 p 100 of those dominantly allergic. Of 627 asthmatics skin tested intradermally with an extract of 1/100 *Cladosporium* (Hormodend) skin reactions in whom a half 4 p 100 were clinically sensitive to *Cladosporium*. Positive skin reactions of whom only 1 p 100 were adjudged clinically sensitive. *Botrytis* was found to be the only cause of clinical sensitivity in some 1 p 100 of patients. Mould allergy is undoubtedly a dominant cause of troublesome asthma in some 5 p 100 of patients and may well play a subsidiary part in many more (Hyde Richards and Williams 1956). Pets such as cats dogs horses and birds were only occasional causes of allergic reactions.

Food allergy. Trial dieting and skin testing to the common foods has been commonly practised for many years. Food allergy is commoner in children than adults but it only accounts for a small percentage of allergic reactions. Only in individual cases are foods found to be important allergens.

ALLERGIC

INFECTIVE AND PSYCHOLOGICAL FACTORS IN ASTHMA

Extrinsic allergens have been found in a group of asthmatics of all ages to be the dominant cause of asthma in one third of the cases being of greatest importance in the young adults where it is the dominant cause in over 70 p 100

The infective factor is the dominant cause of asthma in some 40 p 100 of cases and is of special importance in infants and young children and in the middle aged and elderly. Many of the very chronic cases are dominantly infective in type. The psychological factor appears to be important in just under one third of the cases being of importance in children and in the middle aged and elderly especially the women. Often the allergic factor is complicated by the infective factor and psychological factor all three factors occurring together to a lesser or greater degree in approximately one third of all the cases.

TREATMENT

Whenever possible removal of allergens is the method of choice. Hypo sensitization is frequently given for house dust and whenever indicated for pollens and mould sensitive cases. Only occasionally is hyposensitization carried out on account of animal danders and only exceptionally for foods.

For the common inhalants the methods used are by subcutaneous injection in the way recommended by accepted international authorities (Cooke 1947 Feinberg 1946 Bruun 1956). Grass pollen hyposensitization is usually carried out preseasonally (Frankland 1955) and for many years. Perennial treatment is used comparatively infrequently. Foci of infection in the sinuses tonsils and teeth are looked for and when necessary dealt with surgically. Antibiotics are used in infective cases and when naso respiratory infection recurs. Penicillin appears to help some 50 p 100 of cases but many require the wide spectrum antibiotics and sputum cultures and sensitivity tests are helpful. Prolonged antibiotic treatment is sometimes necessary. Advice is given regarding attention to general health diet warmth and adequate rest to reduce liability to infection. Vaccine therapy with a mixed stock vaccine is commonly used.

Cortisone and ACTH is being used with proper precautions in all cases of status asthmaticus and increasingly as long term therapy in the chronically affected patient. Morphia and pethidine are unnecessary and contraindicated in the treatment of severe attacks.

PROFESSIONAL AND EDUCATIONAL

The Asthma Research Council has actively encouraged and assisted research in asthma and allergic problems since its foundation in 1947. It is supported by public subscription. The Medical Research Council and

a number of University Departments have and are sponsoring work on fundamental problems concerned with allergic reactions

The British Association of Allergists was established in 1948 and has just over 100 members. Interest in the subject has been shown by a number of physicians, and by specialists with a special interest in asthma and other allergic medical problems and dermatologists specially interested in the allergic problems of dermatology. Immunologists, chemists and botanists are also among members of our association. There are some 40 clinics in Britain that deal specially with allergic problems but in the main, allergy is not recognized as a specialty in itself.

The teaching of allergy to medical students is not organised as a special subject nor are there special courses for post graduate instruction. However there is a growing realization among the medical profession of the importance of asthma and other allergic diseases in the community and of the importance of allergic reactions in general medicine.

I wish to thank my research colleague Mr H A Hyde, Keeper of the Department of Botany, National Museum of Wales for his assistance with the section on Aerobiological Investigations in Britain and for access to unpublished data. I also wish to thank Dr I T T Higgins, Pneumoconiosis Research Department, Llandough for permission to include data in preparation for publication.

SUMMARY

The prevalence of active asthma in the general population has been estimated as from 0.74 p. 100 to 1.7 p. 100 of the general population. Pollen hay fever is around 0.5 p. 100, urticaria and angioneurotic oedema around 1.5 p. 100, eczema and dermatitis around 1.5 p. 100.

Incapacity from asthma in 1953/54 caused a loss of some 4,600,000 working days, 1.6 p. 100 of the total from all causes, eczema and dermatitis 2,950,000 days, 1.0 p. 100 of all causes, and when urticaria and other allergic disorders are included the total loss was 7,790,000 working days, 2.8 p. 100 of the total from all causes. The cost of sickness payments is estimated at £2,378,000 for 1953/54.

The death rate from asthma 1930/48 was 7.1 and 1949/56 was 6.0 per 100,000.

Analyses are given of the age of onset and sex of 615 cases of grass pollen hay fever, of 101 cases of grass pollen asthma and of 487 cases of unselected asthma patients. 34 p. 100 of grass pollen hay fever patients developed pollen asthma, 70 p. 100 of hay fever patients had their onset between 5 and 20 years, 7 p. 100 of pollen asthma cases commenced under 5 years in comparison with 40 p. 100 under 5 years in the unselected asthmatics. The relative importance of the allergic, infective and psychological factors in asthma in differing age groups is discussed. A summary of the aerobiological investigations in Britain is given. Grass pollen accounts for almost all cases of pollen hay fever and *Cladosporium* is the commonest mould allergen.

Mould spores are the dominant cause of asthma in some 5 p 100 of all asthmatics. House dust is the commonest inhalant allergen. Foods are comparatively unusual causes of asthma.

The methods of investigation and treatment of various allergic diseases are discussed. The British Association of Allergists was established in 1948 and has just over 100 members.

RÉSUMÉ

L'asthme dû à l'inhalation d'antigènes atteint environ de 0.74 p 100 à 1.7 p 100 du total de la population.

Les pourcentages sont de 0.5 p 100 pour le rhume des foins dû aux pollens, 1.5 p 100 pour l'urticaire et l'œdème angio-neurotique, 1.5 p 100 pour l'eczéma et les dermatites.

L'asthme a occasionné pendant la période 1953-1954 la perte de 4 600 000 journées de travail, 1.6 p 100 du total général des journées perdues. L'eczéma et les dermatites ont fait perdre 2 950 000 jours ouvrables et si l'on y ajoute les pertes dues à l'urticaire et aux autres maladies allergiques on atteint 7 790 000 journées, soit 1.8 p 100 des pertes totales. Les frais de maladie sont estimés à £ 2 378 000 pour les années 1953-1954.

Le taux de mortalité pour l'asthme a été pour 100 000 habitants de 7.1 pour les années 1930-1948 et de 6.0 pour les années 1949-1956.

L'auteur analyse l'âge de l'apparition et la fréquence suivant le sexe sur 613 cas de rhume des foins, sur 101 cas d'asthme pollinique et sur 87 cas d'asthme dont la spécificité n'a pas été établie. 34 p 100 des cas de rhume des foins se compliquent d'asthme pollinique, 70 p 100 des cas de rhume des foins débutent entre 5 et 20 ans, 7 p 100 de polynose apparaissent avant 5 ans alors que dans les cas d'asthme non identifié 40 p 100 commencent en dessous de cet âge.

L'auteur discute de l'importance relative des facteurs allergiques infectieux et psychiques dans les différents groupes de malades classés par âge. Il rapporte les résultats de recherches microbiologiques en Grande-Bretagne.

Les pollens de graminées sont responsables de presque tous les cas de rhume des foins et le *Cladosporium* est le plus commun des allergènes parmi les moisissures.

Pour environ 5 p 100 des asthmatiques les spores des moisissures sont la cause principale de leur maladie. La poussière domestique est le plus fréquent des allergènes inhalés. Par comparaison les aliments sont assez rarement l'origine de l'asthme.

L'auteur discute des méthodes de diagnostic et de traitement de diverses maladies allergiques.

L'Association Britannique d'Allergie a été fondée en 1948 et compte un peu plus de cent membres.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Häufigkeit der Asthmaerkrankung in der Gesamtbevölkerung wurde auf 0.74 p 100 bis 1.7 p 100 der Gesamtbevölkerung geschätzt. An Pollen-Heufieber leiden 0.5 p 100, an Urticaria und angioneurotischem Ödem 1.5 p 100 und an Dermatitis 1.5 p 100.

Durch Asthma bedingte Arbeitsunfähigkeit verursachte einen Verlust im Jahre 1953/54 von 4 600 000 Arbeitstagen das sind 16 p 100 aller Ursachen Ekzem und Dermatitis bedingten den Verlust von 2 950 000 Arbeitstagen das sind 10 p 100 aller Ursachen und wenn man Urticaria und die anderen allergischen Störungen mit einbezieht dann beträgt der Gesamtverlust 7 790 000 Arbeitstage das sind 28 p 100 aller Ursachen Die Krankheitskosten wurden für 1953/54 auf 2 378 000 £ geschätzt

Die Todesrate auf 100 000 Personen war für Asthma 1930/48 71 und für 1949 56 60

Es wird eine Aufschlüsselung von 615 Graspollen Heufieberfällen bezüglich des Krankheitsbeginnes und des Geschlechtes gegeben von 101 Fällen mit Graspollen Asthma und von 487 Fällen von nicht besonders ausgewählten Asthmapatienten 34 p 100 der an Graspollen Heufieber leidenden Patienten bekamen Pollen Asthma 70 p 100 der Heufieber kranken hatten ihren Krankheitsbeginn zwischen 5 und 20 Jahren 7 p 100 der Pollenasthmafälle begannen unter 5 Jahre vergleichsweise dazu begannen 40 p 100 der nicht näher ausgewählten Asthmafälle unter 5 Jahren Die relative Bedeutung für Asthma von allergischen infektiösen und psychologischen Faktoren in den verschiedenen Altersgruppen wird diskutiert Es wird ein Überblick über die aero biologische Forschung in England gegeben Graspollen sind für die meisten Pollenheufieberfälle verantwortlich und das verbreitetste Schimmelpilzallergen ist *Cladosporium* Schimmelpilzsporen sind die hauptsächliche Asthmaursache bei 5 p 100 aller Asthmatiker Der hausliche Staub ist das allgemeinste Inhalationsallergen Nahrungsmittel sind zum Vergleich nur ungewöhnliche Asthmaursachen

Die Methoden der Erforschung und Behandlung der verschiedenen Allergierkrankheiten werden diskutiert Die britische Allergie Gesellschaft wurde 1948 gegründet und zählt nun über 100 Mitglieder

RESUMEN

La incidencia de asma sobre el total de la población ha sido calculada entre el 0 74 y el 1 7 p 100 Para la polinosis es del 0 5 p 100 para urticaria y edema angioneurotico del 1 5 p 100 y para eczema y dermatitis del 1 5 p 100

En 1953 1954 los días de trabajo perdidos a causa del asma alcanzaron a 4 600 000 lo que constituye el 16 p 100 de los días perdidos por todas las causas La dermatitis y el eczema ocasionaron una pérdida de 2 950 000 días de trabajo (1 p 100 del total) y si a estas cifras se agregan las producidas por la urticaria y otras enfermedades alérgicas se llega a un total de 7 790 000 días de trabajo perdidos equivalente al 28 p 100 del total Para el periodo citado se calcula que el costo de la atención médica y gastos de enfermedad ha sido de 2 378 000 de libras esterlinas

La mortalidad por asma fue de 71 por 100 000 en 1930/1948 y de 60 por 100 000 en 1949/1956

Se presentan cifras de la edad de aparición y sexo sobre 615 casos de polinosis debida a gramíneas sobre 101 casos de asma debida a gramíneas y sobre 487 casos de asma no clasificado El 34 p 100 de los pacientes con

polinosis tuvieron asma. El 70 p 100 de los pacientes con polinosis tuvieron una edad de aparición entre 5 y 20 años. De los casos de asma por polenes el 5 p 100 comenzaron antes de los 5 años. En comparación con el 40 p 100 sobre el grupo de asmáticos no clasificados. El autor discute la importancia relativa de los factores alérgicos, infecciosos y psíquicos en los diferentes grupos estudiados y se refiere a las investigaciones serobiológicas realizadas en Gran Bretaña.

El polen de gramíneas es el responsable de todos los casos de polinosis y el alérgeno micótico más frecuente es el *Cladosporium*. El número de casos de asma producido por esporas de hongos alcanza al 5 p 100 del total. Entre los inhalantes el polvo doméstico es el más importante. Los alimentos son causa poco frecuente de asma.

El autor discute los métodos de diagnóstico y tratamiento de las diversas enfermedades alérgicas. La Asociación Británica de Alergistas fue fundada en 1948 y cuenta con algo más de 100 miembros.

REFERENCES

- BELUN (E) *The Therapy of Bronchial Asthma*. Edited W. J. Quarles van Ufford. Leiden. H. E. Stenfert N. V. pp. 153. 1956.
- COOKE (R. A.) *Allergy in Theory and Practice*. Philadelphia. W. B. Saunders Co. 1947.
- FEINBERG (S. M.) *Allergy: a Practical (2nd Edition)*. Chicago. Year Book Publishers. 1946.
- FRANKLAND (A. W.) *Int. Arch. Allergy* 6: 45. 1955.
- FRANKLAND (A. W.) and HAY (M. J.) *Acta allergol.* 4: 186. 1951.
- GRANT (G.) *Acta allergol.* 11: 37. 1957.
- GREGORY (P. H.) and HIRST (J. M.) *Nature* 170: 414. 1952.
- GREGORY (P. H.) and HIRST (J. M.) *J. gen. Microbiol.* 17: 133. 1957.
- HAMILTON (N. J. T.) and BENDOWSKI (B.) *Brit. med. J.* 1: 1069. 1954.
- HERSCHEIMER (H.) *Management of Bronchial Asthma*. London. Butterworth and Co. Ltd. 1955.
- HIGGINS (I. T. T.) and WILLIAMS (D. A.) (unpublished).
- HYDE (H. A.) *Acta allergol.* 5: 98. 1952.
- HYDE (H. A.) *Proc. Linn. Soc.* 165: 1952-54: 2: 107. 1955.
- HYDE (H. A.) *Acta allergol.* 10: 224. 1956.
- HYDE (H. A.) *Fertiliser values on grass pollen in Great Britain* (unpublished).
- HYDE (H. A.) *Volumetric counts of pollen grains at Cardiff* 1954-57 (unpublished).
- HYDE (H. A.) and WILLIAMS (D. A.) *Med. cal. Pre.* 230: 83. 1953.
- HYDE (H. A.), RICHARDS (M.) and WILLIAMS (D. A.) *Brit. med. J.* 1: 886. 1956.
- Medical and Population Subjects No. 9*. London. H. M. S. O.
- OSWALD (N. C.) *Reactions to Clonal Bronchitis*. London. Lloyd-Luke. 1958.
- RICHARDS (M.) *Acta allergol.* 7: 357. 1954.
- STOCKS (P.) *Studies on Medical and Population Subjects No. 2*. London. H. M. S. O. 1949.
- WILLIAMS (D. A.) *Proc. 1st International Congress of Allergology*. Basel. Harger. 42. 1951.
- WILLIAMS (D. A.) *Theory* 8: 137. 1953.
- WILLIAMS (D. A.) *Current Occupational Therapy*. The Hague. 1957-1958. In press.

| | |
|--|-----|
| H L ALEXANDER | |
| Death from bronchial asthma | 109 |
| D A WILLIAMS and J G LEOPOLD | |
| Death from bronchial asthma (Discussion) | 119 |
| M M PESHKIN | |
| Bronchial asthma in children | 127 |

SYMPOSIUM II

Propriétés physico chimiques des anticorps allergiques
 Physico chemical properties of allergic antibodies
 Physiko chemische Eigenschaften der allergischen Antikörper
 Propriedades físico químicas de los anticuerpos alérgicos

| | |
|--|-----|
| BRAM ROSE | |
| Introduction | 149 |
| W B SHERMAN | |
| Skin sensitizing and blocking antibodies | 155 |
| E A KABAT | |
| Problems in the study of allergic antibodies | 167 |
| P GRABAR | |
| Propriétés immuno chimiques et physico chimiques des anticorps precipitants | 179 |
| M W CHASE | |
| Cellular antibodies | 193 |
| F J DIXON | |
| Antibody synthesis | 197 |
| A H SEHON | |
| Biophysical and immunochemical problems in allergy | 209 |

SYMPOSIUM III

Acquisitions recentes sur l'étiologie et le traitement
 des affections allergiques
 Recent advances in some phases of clinical allergy
 Neue Ergebnisse über die Ätiologie und die Behandlung
 der allergischen Krankheiten
 Recientes adelantos en la etiología y tratamiento
 de las enfermedades alérgicas

| | |
|---|-----|
| U SERAFINI | |
| Introduction | 233 |
| P H FORSHAM and V C DI RAIMONDO | |
| Therapeutics of allergic diseases with hormones | 247 |

| | |
|---|-----|
| M SAMTER and G H BERRYMAN | |
| The mechanism of drug reactions | 261 |
| E A BROWN | |
| Drug induced disorders | 269 |
| G BICKEL | |
| A propos des syndromes cliniques et du mecanisme de l'allergie médicamenteuse (Discussion) | 285 |
| S M FEINBERG A R FEINBERG and J J PRUZANSKY | |
| Insect allergy A common cause of hay fever and asthma | 293 |
| H OSGOOD | |
| Respiratory allergy to insects of the order of Trichoptera | 303 |
| S C BURANTZ | |
| Sputum in asthma chemical and immunologic considerations | 307 |
| H MILLER and D W BARUCH | |
| Recent advances in the psychosomatic concepts of clinical allergy | 323 |

SYMPOSIUM IV

Aspects biochimiques de l'hypersensibilité
 Biochemical aspects of hypersensitivity
 Biochemische Anschauungen der Überempfindlichkeit
 Aspectos bioquímicos de la hipersensibilidad

| | |
|---|-----|
| H H DALE | |
| Introduction | 337 |
| H O SCHILD | |
| Mechanism of anaphylaxis | 351 |
| W E BROCKLEHURST | |
| Histamine and other mediators in hypersensitivity reactions | 361 |
| R W SCHAYER | |
| Histamine metabolism | 377 |
| B N HALPERN | |
| Substances histamino libératrices et processus de libération d'histamine endogène | 385 |
| J L PARROT | |
| Le pouvoir histaminopéptique du plasma sanguin chez l'homme normal et chez l'homme allergique | 411 |
| W D M PATON | |
| The relation of histamine liberation to anaphylaxis (Discussion) | 433 |
| R L MAYER | |
| On the role of the carrier in antigens | 439 |

SYMPOSIUM V

Auto et iso sensibilisations
 Auto and iso immune reactions
 Auto und iso immunitive Reaktionen
 Auto e iso sensibilizzazioni

| | |
|--|-----|
| M SMYTER | |
| Introduction | 447 |
| J DAUSSET | |
| Les thrombo anticorp | 451 |
| W J HARRINGTON | |
| Immunology of the leucocytes | 463 |
| M SELIGMAN | |
| Discussion | 481 |
| R A GOOD and R M CONNIE | |
| Studies on experimental allergic encephalomyelitis | 485 |
| K O VORLAENDER | |
| Die Bedeutung der Gewebs Antikörperbildung für die Pathogenese und Klinik entzündlicher Nierenerkrankungen | 507 |
| L H CRIE | |
| Collagen disease—immune and autoimmune mechanisms | 519 |
| P MIESCHER | |
| Le lupus erythémateux disséminé le phénomène I. E. et les séro réactions anti substances nucléaires | 517 |
| M SELIGMAN | |
| Discussion | 557 |
| G A VOISIN | |
| Immunologie des homogreffes | 561 |

SYMPOSIUM VI

L eczema diathésique
 Atopic dermatitis
 Atopische Dermatitis
 El eczema diatésico

| | |
|---|-----|
| W JADASSOHN | |
| Evolution et aspect clinique des dermatoses atopiques | 606 |
| A MARCHIONINI S BORELLI und D EICHHOFF | |
| Konstitution—Umwelt und Klimafaktoren bei der konstitutionellen Neurodermitis | 609 |

| | |
|--|-----|
| R L MAYER | |
| On the immunity in atopic dermatitis | 621 |
| F E RABELLO | |
| Une question épineuse de nomenclature le syndrome eczema prurigo atopique (Besnier Sulzberger) dit dermatite atopique | 627 |
| A NULZEN | |
| Experimental background of some abnormal vascular reactions in atopic dermatitis and significances of skin tests in man | 635 |
| P H NEXMANN | |
| Clinical aspects and skin tests with various groups of allergens including the allergy to infectious agents | 645 |
| J M QUINTERO FOSSAS | |
| Diagnostico y tratamiento desde el punto de vista alérgico Consideraciones sobre el mecanismo reagínico y posibles implicaciones de reacciones asociadas demoradas | 655 |
| U W SCHNIDER | |
| Quelques aspects du caractère héréditaire de l'eczema diathésique III d'autres maladies « atopiques » | 669 |
| E SIDI A REINBERG et J BOURGEOIS SPYLLAGE | |
| Le traitement local et général de l'eczema diathésique (dermite atopique) | 673 |

SYMPOSIUM VII

| | |
|--|--|
| L'allergie et son retentissement social dans les différents pays | |
| Allergic management and problems in different parts of the world | |
| Die Allergie und ihre soziale Auswirkung | |
| in den verschiedenen Ländern | |
| Repercusiones sociales de la afecciones alérgicas | |
| en diferentes países | |

| | |
|----------------|-----|
| O ANDRUP | |
| Norway | 687 |
| C E ARBESMAN | |
| United States | 691 |
| C BENAIM PINTO | |
| Venezuela | 705 |
| Z BERNATH | |
| Chile | 713 |
| G BICKEL | |
| Suisse | 717 |
| P BLAMOUTIER | |
| France | 723 |

| | |
|--------------------------|-----|
| E BRUUN | |
| Denmark | 735 |
| H COLLEDAHL | |
| Sweden | 743 |
| J L CORTES | |
| Mexico | 755 |
| M DANIAS MORA | |
| Portugal | 769 |
| J DUCHAINE | |
| Belgique | 775 |
| Z FRIKS ON J IHR | |
| Finland | 789 |
| G ESTRADA DE LA RIVA | |
| Cuba | 797 |
| M J GUTMANN | |
| Israel | 803 |
| K HANSEN | |
| Deutschland | 815 |
| S KITAMURA and Y KIMURA | |
| Japan | 819 |
| J A MORETTI | |
| Uruguay | 827 |
| A OLIVEIRA LIMA | |
| Brazil | 835 |
| C T PIPER | |
| Australia | 843 |
| G RUIZ MORENO | |
| Argentina | 849 |
| U SERAFINI et U DI NARDO | |
| Italie | 859 |
| V SPOJITICH | |
| Yougoslavie | 881 |
| W J QUARLES VAN UFFORD | |
| Netherlands | 897 |
| C H A WALTON | |
| Canada | 915 |
| D A WILLIAMS | |
| Great Britain | 93 |

CORTROPHINE

RETARD

*La prolongation d'action
de la CORTROPHINE est obtenue par la
combinaison de l'hormone à un complexe
métallique insoluble et non toxique de
formation extemporanée*

A.C.T.H.
*à action immédiate
et prolongée*

UNE SEULE INJECTION INTRAMUSCULAIRE INDOLORE
de volume réduit suffit chaque jour ou même tous les deux ou trois jours

Flacon de 40 U I de Cortrophine (1 cm)
et ampoule de solution tampon (1 cm)

La CORTROPHINE RETARD permet une économie
d'hormone importante (70 %)

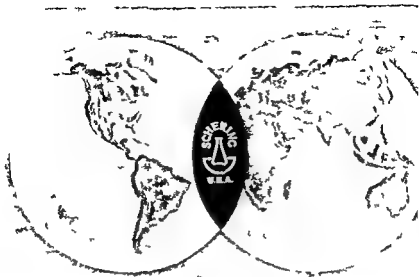


LABORATOIRE DE

L'ENDOPANCRINE



diagnostiques et thérapeutiques



*le passé
n'est
que
la clef
de
l'avenir*

Schering Corporation U S A, un fabricant avant de spécialités pharmaceutiques réputées est un produit du progrès de la science médicale. Bien des accomplissements remarquables non seulement dans la thérapie corticostéroïde et antihistaminique mais aussi dans d'autres domaines importants, ont vu le jour dans leurs laboratoires médicaux de recherche. En facilitant le diagnostic et le traitement ces progrès ont aidé les médecins du monde entier à en faire profiter leurs malades.

Conserver et perfectionner les ressources d'aujourd'hui, pousser plus avant les recherches scientifiques et tirer les nouvelles découvertes en produits pharmaceutiques de qualité destinés à l'emploi des médecins du monde entier constituent les efforts sans relâche de la Schering Corporation U S A.

SCHERING CORPORATION U S A

antiallergie digestive

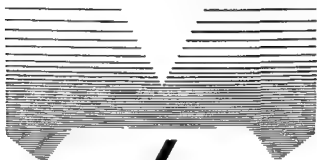
desensibilisation naturelle

par la

DRAGÉES

GRANULÉS

PEPTALMINE



PEPTO-ALBUMINES

4



**PEPTALMINE
MAGNESIÉE**

GRANULÉS

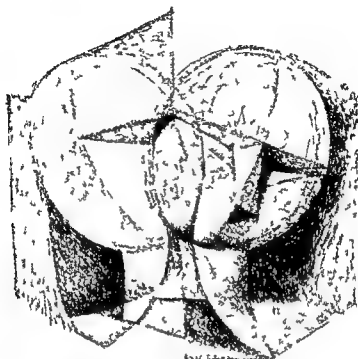
DRAGÉES

antiallergie

cholalogue

SCIENTIA, 21, rue Chaptal, PARIS

Un nouveau rééquilibrateur neuro végétatif
à dualité d'action



théralène

1 m m (1 m d 6349 89

a h m q
désconnecteur au végétal

est en surq se se
lactide on m me q
You D 4 m q
A est en d m
E rest re d
tripyrénées

seuues
seuues psycho-physiques
Drois dépositaire de par seueues

POSOLOG

Affection bénigne 1/2 à 2 compr mé par jour
Affection évérée 2 à 4 compr mé par jour ou
1 à 2 ampoules par jour en
hyetben auto-injecteur
profondes

Posologie en A ou

Dose d 50 compr mé
dose d 50 m d'al mien ou forme d lar
Dose d 5 ampoules d 5 m3
dose d 25 mg d'al mien mé (nou forme de larbi)



08 08 51 P 0 121. 0 05 0

Les Laboratoires CLIN-COMAR

Les Laboratoires PFIZER-CLIN

Les Laboratoires BYLA

ont été heureux

de participer à l'organisation

du

III^e CONGRÈS D'ALLERGOLOGIE

SOLUNITRINE

hypertension

Comprimés à 2 mg
Ampoules à 1 mg 2 cc 1 M

MILLOT 147, AVENUE VICTOR HUGO
PARIS 16 TEL KLÉ 99 55

080/4 " "

DERMOSTRONTIAL

LE SPÉCIFIQUE CLASSIQUE
DES ALLERGIES

Ampoules injectables buvables

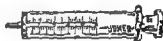
■ en traitement local

Suppositoires adultes et enfants



LABORATOIRES HERMÈS S.A.S.
49, RUE DE PARADIS - PARIS 10

ETHANAMIDE ASEPTAMIDE DERMOSTRONTIAL VITAMINÉ B¹²



ACCESSOIRES PUBLICITAIRES

comportant une remise de 25 %
sur les prix du décret ministériel
et garantis contre tous défauts

Seringues allergie et tous
autres modèles aiguilles boîtes
à seringues doigtiers et gants
en latex etc) Matériel et
mobilier médico-chirurgical

Tarif sur demande

JUMER 49 rue de Paradis PARIS X
PRO 30-32



THÉOPHYLLINE BRUNEAU

**THÉOPHYLLINE BRUNEAU
BUTOBARBITAL**



a s t h m e

BRUNEAU & C

ALLERGISCHE DIATHESE UND ALLERGISCHE ERKRANKUNGEN

Von Dr. Hugo Kämmerer, Professor der Universität München, ehem. Chefarzt der Inneren Abteilung des Nymphenburger Krankenhauses zu München und Dr. Hermann Michel, ehem. Oberarzt des Berufsgenossenschaftlichen Unfallkrankenhauses zu Murnau Obb. Wissenschaftlicher Assistent der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg a. d. Lahn. Dritte, vermehrte und verbesserte Auflage. Mit 31 Abbildungen. 756 Seiten. Gr. 8. 1936. Ganzleinen DM 98.—

VERLAG VON J. F. BERGMANN/MÜNCHEN

SPRINGER-VERLAG

BERLIN — GÖTTINGEN — HEIDELBERG

ALLERGIE UND PRAXIS

Eine Einführung in die Allergielehre für Ärzte und Studierende

Von Dr. Georg Alexander Rost, ord. Professor der Dermatologie und ärztl. Arzt der Dermatologischen Klinik am Stadt Krankenhaus Berlin Spandau, Honorarprofessor an der Freien Universität Berlin. Mit 16 Abbildungen. VI + 91 Seiten. Gr. 8°. 1930. Steif geheftet DM 13.60

HANDBUCH DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

Herausgegeben von Professor Dr. F. Büchner, Freiburg i. Br., Professor Dr. E. Letterer, Tübingen und Professor Dr. F. Roulet, Basel. 12 Bände.

Jeder Band oder Bandenteil einzeln käuflich

Sechster Band: Reaktionen (In 2 Teilen). Redigiert von F. Roulet

1. Teil: Entzündung und Immunität. Mit 164 Abbildungen. X + 742 Seiten. Gr. 8. 1936. Ganzleinen DM 188.—

Beitrag zur Abnahme des gesamten Handbuchs Subskriptionspreis. Ganzleinen DM 150.40

2. Teil: Allergie

In Vorbereitung
— von E. Letterer, Tübingen
Contribution to Immunity By
Dr. E. Bochemie der Allergie
Erlangen und O. West

Allergie. Von Professor Dr. R. Doerr, Basel (Die Immunitätsforschung). Herausgegeben von Professor Dr. R. Doerr, Basel. VIII Bd. IX. 214 Seiten. Gr. 8°. 1931. DM 29.40

SPRINGER - VERLAG

BERLIN — GÖTTINGEN — HEIDELBERG

HANDBUCH DER INNEREN MEDIZIN

Vierte Auflage Herausgegeben von Prof. Dr. G. v. Bergmann † Prof.
Dr. W. Frey, Bern und Prof. Dr. H. Schwiebk, München
In 9 Bänden. Jeder Band des Handbuches ist einzeln käuflich.

IV Band Erkrankungen der Atmungsorgane Redigiert von Professor
Dr. W. Löffler, Zürich. In vier Teilen.

1. Teil Allgemeiner Teil Mit 264 zum Teil farbigen Abbildungen
LXVI 668 Seiten Gr. 8° 1956
2. Teil Spezieller Teil I Mit 477 zum Teil farbigen Abbildungen
XXVII 1548 Seiten Gr. 8° 1956
3. Teil Spezieller Teil II Mit 270 zum Teil farbigen Abbildungen
XXI 932 Seiten Gr. 8° 1956
4. Teil Spezieller Teil III Mit 233 zum Teil farbigen Abbildungen
XIV 1032 Seiten Gr. 8° 1956 Ganzleinen DM 749 —
Subskriptionspreis Ganzleinen DM 583 —

Der erste Teil enthält u. a.

Asthma bronchiale Von B. Noelpf und I. Noelpf, Eschenshagen, Basel



**VI Band Konstitution Allergische Krankheiten Krankheiten der
Knochen, Gelenke und Muskeln Krankheiten aus äußeren physikalischen
Ursachen Ernährungskrankheiten Vitamine und Vitaminkrankheiten** In zwei Teilen. Die beiden Teile werden nur zusammen
abgegeben.

1. Teil Konstitution Allergische Krankheiten Krankheiten der
Knochen, Gelenke und Muskeln Mit 466 zum Teil farbigen
Abbildungen XII 1042 Seiten Gr. 8° 1954
2. Teil Krankheiten aus äußeren physikalischen Ursachen
Ernährungskrankheiten Vitamine und Vitaminkrankheiten
Mit 77 zum Teil farbigen Abbildungen XIII 1026 Seiten Gr. 8°
1954 Ganzleinen DM 725 —
Subskriptionspreis Ganzleinen DM 260 —

Subskriptionspreise werden gewährt bei Verpflichtung zur Abnahme des
gesamten Handbuches.

ÉDITIONS MÉDICALES FLAMMARION

COLLECTION MÉDICO CHIRURGICALE A RÉVISION ANNUELLE

sous la direction de PASTEUR VALLERY RADOT et JEAN HAMBURGER

- | | |
|---|---|
| MALADIES DU SANG ET DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES par J BERNARD | GYNÉCOLOGIE par A NETTER |
| MALADIES DES GLANDES ENDOCRINES par L DE GENNES | DERMATOLOGIE par R DEGOS |
| MALADIES DE L'ESTOMAC DE L'ŒSOPHAGE ET DU DUODÉNUM par P HILLEMAND | OTO RHINO LARYNGOLOGIE par P TRUFFERT |
| MALADIES DE L'INTESTIN ET DU PÉRITOINE par J RACHET A BUSSON et Ch DEBRAY | OPHTALMOLOGIE par L GUILLAUMAT |
| MALADIES DU FOIE DES VOIES BILIAIRES DU PANCRÉAS par R CACHERA J CAROLI R FAUVERT | TRAUMATOLOGIE par R MERLE D AUBIGNÉ |
| MALADIES INFECTIEUSES par P MILLIEZ et F BONNENFANT | MÉDECINE TROPICALE par M VAUCEL |
| TUBERCULOSE PULMONAIRE ET PLEURALE par PIERRE BOURGEOIS | PÉDIATRIE par R DEBRÉ et M LELONG |
| MALADIES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE par PIERRE BOURGEOIS | INTOXICATIONS ET MALADIES PROFESSIONNELLES par L DÉROBERT |
| MALADIES DES OS ET DES ARTICULATIONS par S DE SÈZE et A RYCKEWAERT | BACTÉRIOLOGIE MÉDICALE par J DUMAS |
| SÉMIOLOGIE RADIOLOGIQUE par P GIBERT et P PORCHER | THÉRAPEUTIQUE MÉDICALE par J COTTET Cl LAROCHE A VARAY |
| | ANESTHÉSIE RÉANIMATION par N DU BOUCHET et J LE BRIGAND |
| | PARASITOLOGIE MÉDICALE par J CALLOT et J R HELLUY |
| | UROLOGIE CHIRURGICALE par J GIBERT et J PERRIN |

ÉDITIONS MÉDICALES FLAMMARION

PASTEUR VALLERY RADOT — Précis des maladies allergiques

JEAN DAUSSET — Immuno Hématologie biologique et clinique

BERNARD DUPERRAT — Le lupus érythémateux disséminé

E SIDI et R LONGUEVILLE — Les accidents par produits capillaires

PASTEUR VALLERY RADOT — Comment traiter l'asthme de l'adulte

ÉTIENNE LORTAT JACOB — Comment traiter l'eczéma

A paraître prochainement

P MIESCHER et K O VORLAENDER — Immuno pathologie clinique et expérimentale

PUBLICITÉ

SÉCRÉTARIAT

EXPOSITIONS

Confiez à

S.O.C.F.I.

1 ter rue CHANEZ PARIS XVI^e

l'Organisation de vos CONGRÈS

et de vos REUNIONS D AFFAIRES

Tél MIR. 84-00

TYPOGRAPHIE FIRMIN DIDOT ET Cⁱ
— MESNIL (EURE) — 5041
FLAMMARION ET C^{ie} EDITEURS — 3650
DEPOT LÉGAL 4^e TRIMESTRE 1958